



# Geschlechterunterschiede – Klinische Relevanz

Carolin Lerchenmüller

Head, Chair of Gender Medicine, University of Zurich  
Attending Physician, Heart Center, University Hospital Zurich

# What is Gender Medicine in one word?



- Definition von Gendermedizin und die Definition und Differenzierung von Sex und Gender in der Medizin erläutern können
- Sex und Gender-bezogene Aspekte bei häufigen Erkrankungen kennen und erklären können, zB. bei Herz-Kreislauferkrankungen, pneumologischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen
- Wissen, dass Geschlechterunterschiede bei den meisten Krankheitsbildern nachweisbar sind

## LINK TO PROFILES OBJECTIVES

GO 1.17 develop a critical awareness of common stereotypes that might bias clinical activities, related to factors such as age, **gender**, ethnicity, culture and representations.

GO 1.18 identify the impact on health of sex (i.e. biological difference related to sexual determination), and gender (cultural and social differences between men and women in terms of roles and expectations). Address these issues in medical activities.

## Part 1.01

Kardiologie

## Part 1.02

Pneumologie

## Part 1.03

Neurologie/  
Neuropsychiatrie

### Part 2.01

Endokrinologie/  
Diabetes

### Part 2.02

Immunologie/  
Rheumatologie

### Part 2.03

Nephrologie

# Definition – Gender Medicine/ Sex- and Gendersensitive Medicine

01

Sex- and Gender-sensitive Medicine acknowledges that health and disease are affected by sex and gender

02

Sex- and Gender-sensitive Medicine acknowledges that both biological and sociocultural aspects need to be considered

03

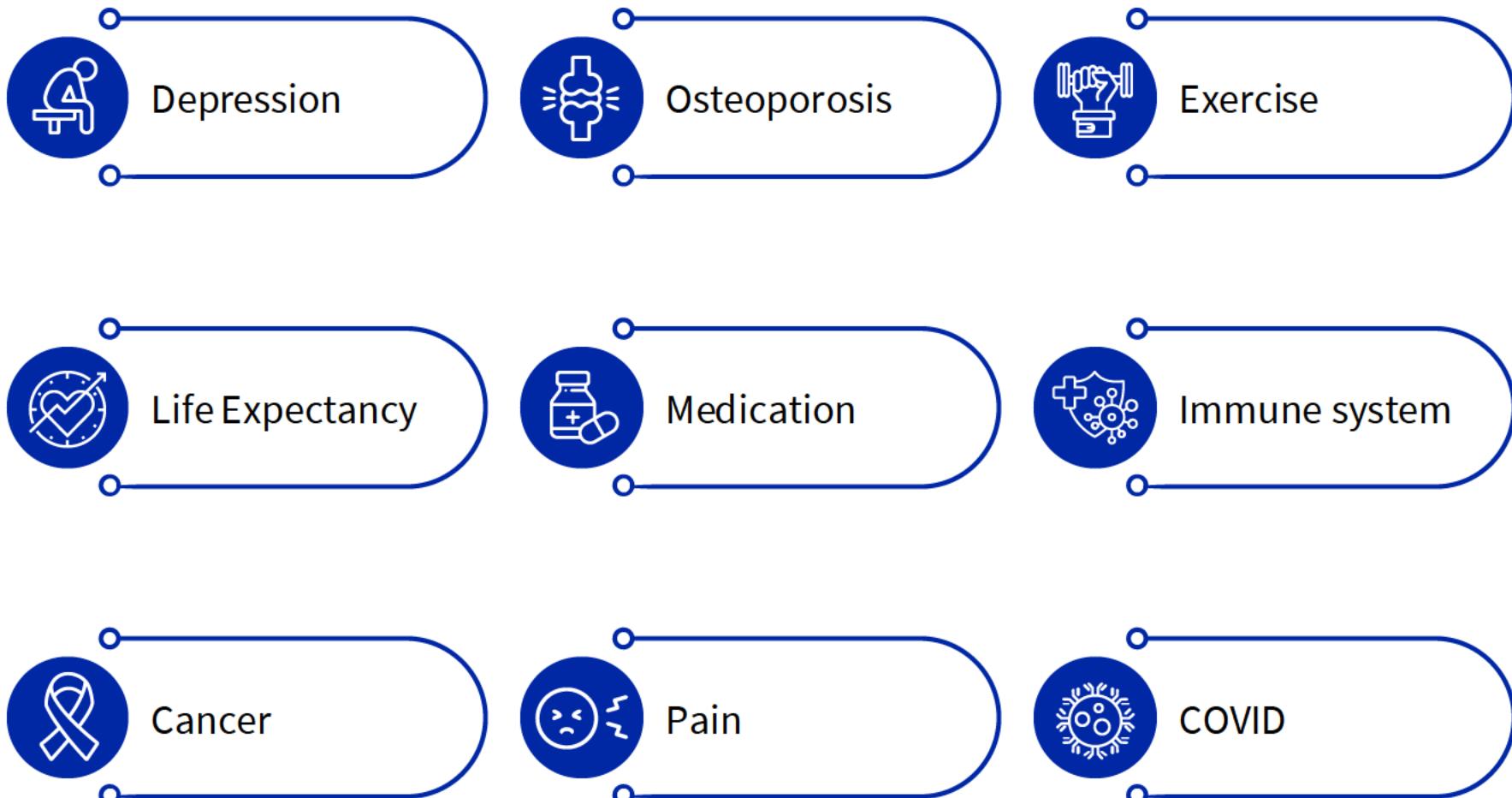
Sex- and Gender-sensitive Medicine is inclusive of all genders

04

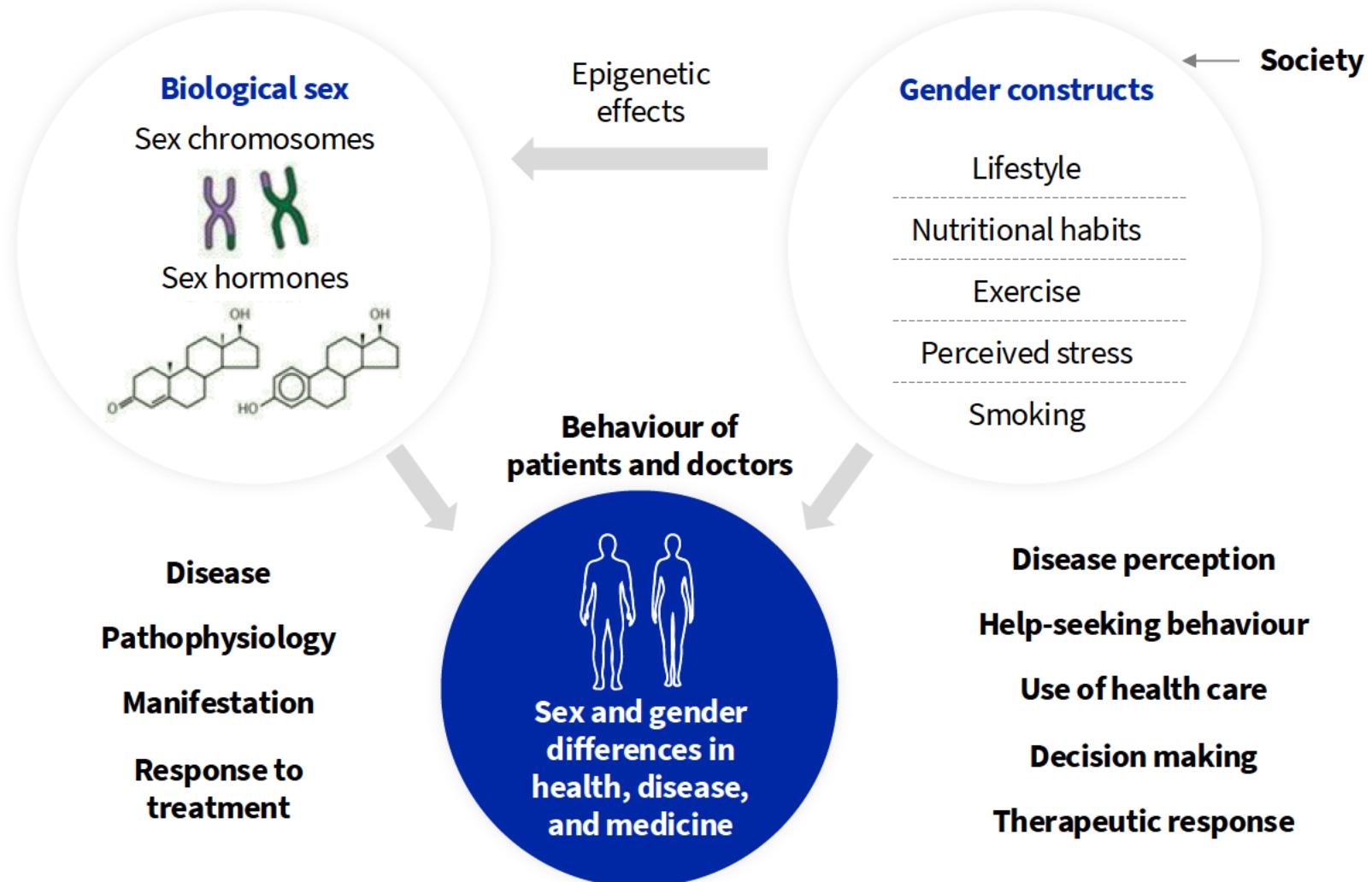
Sex- and Gender-sensitive Medicine takes gendered aspects of the patient-doctor relationship into account

# Why do We Need Gender Medicine?

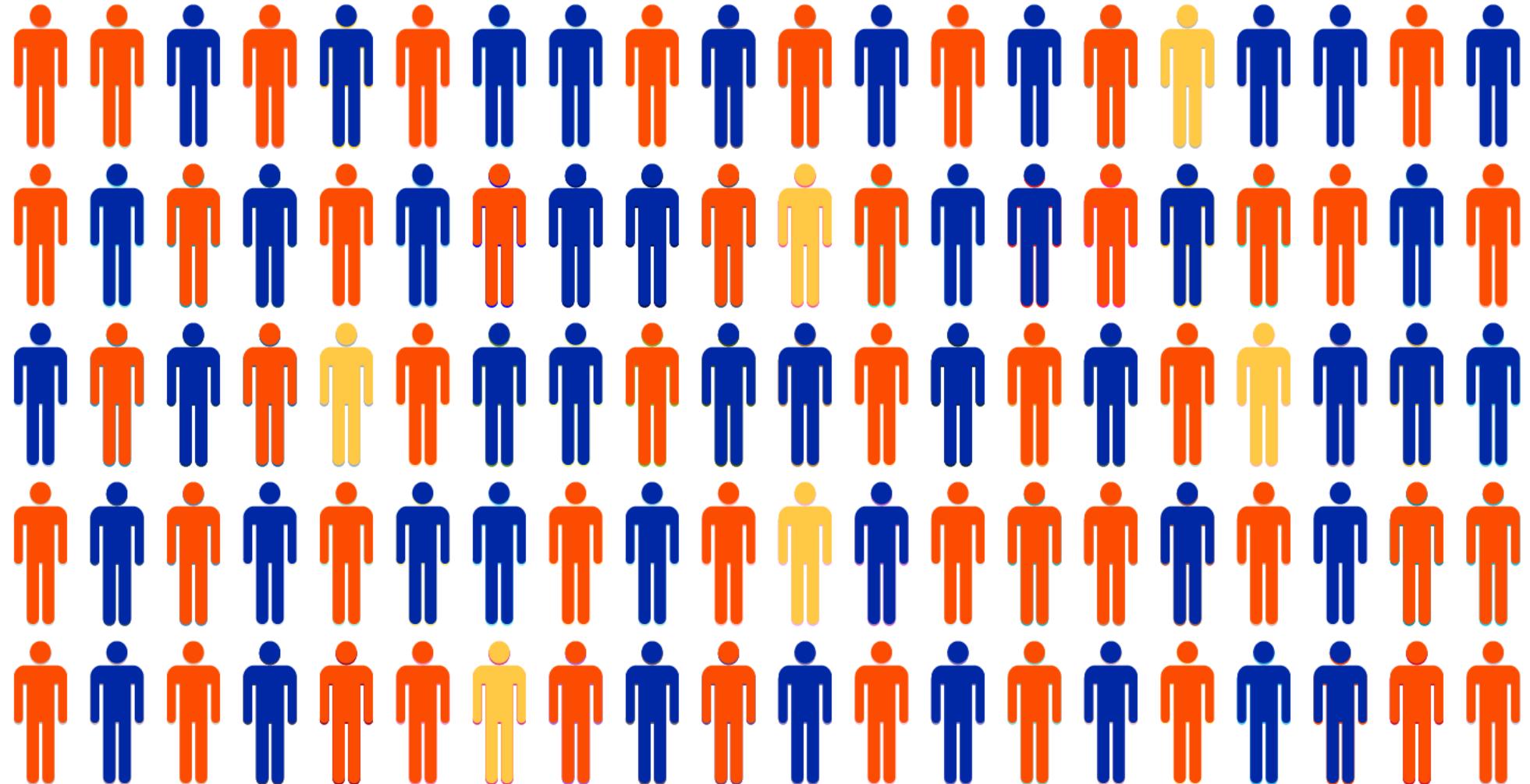
## Examples



# The Interaction of Sex and Gender in Medicine

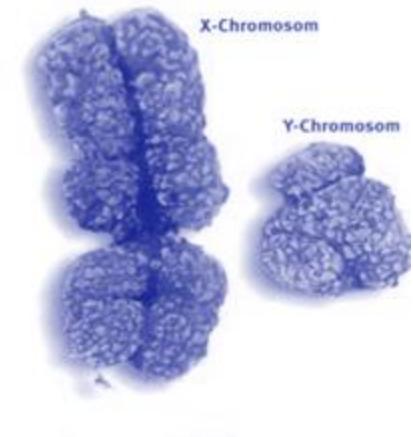


# Gender Medicine – Personalized Medicine



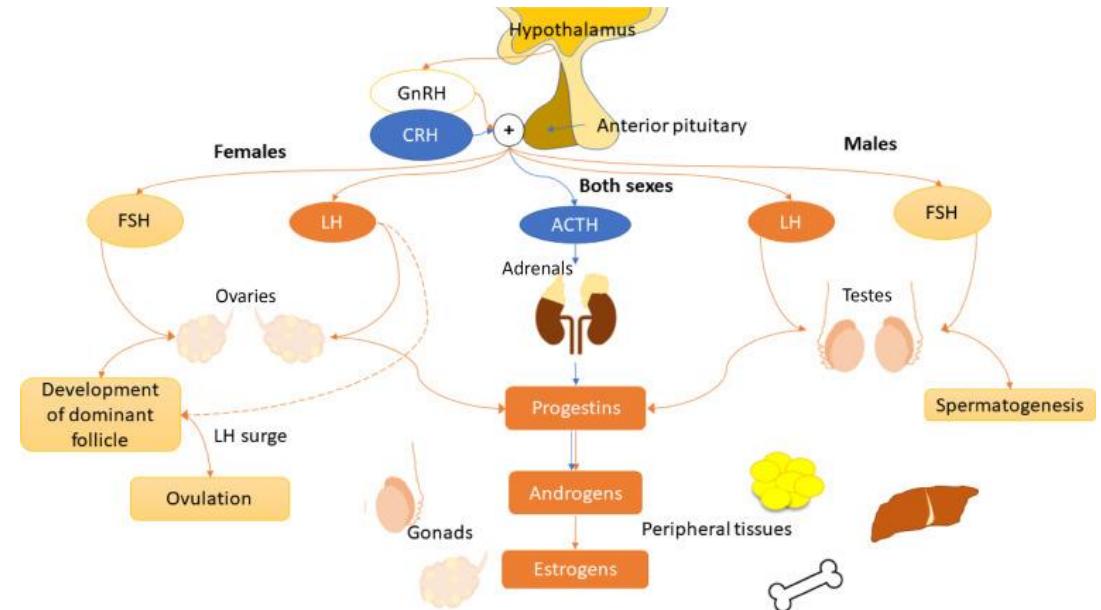
# Genetics – reflection of the basics

- Biological Imbalance
  - Many relevant genes on the X-Chromosome ≈1500
  - < 100 on the Y-Chromosome
- Gene-Dose-Compensation
  - Through X-Inactivation
- Incomplete X-Inactivation
  - Higher expression of relevant genes in women
- Diversity
  - Increased diversity of the X-chromosomal Genome (women inherit maternal and paternal alleles, men only maternal)

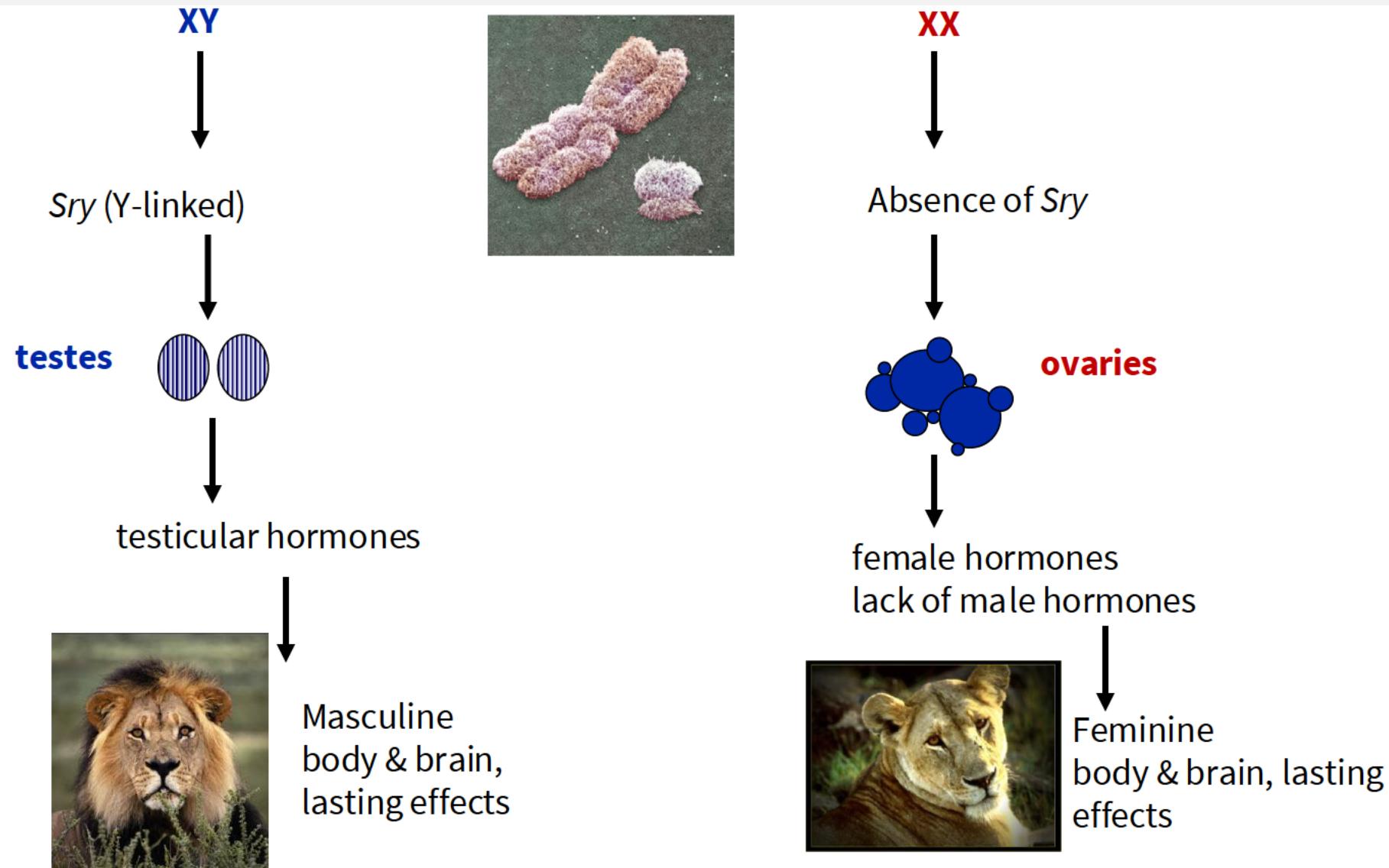


# Hormones – reflection of the basics

- **Commonalities**
  - Male and female sex hormones in synthesis and structure related (Estrogen, Testosterone, Progesterone)
- **Affect all organs**
  - Sex hormones affect all organs of the body, not just the reproductive organs
- **Activating and orchestrating effects**
  - Sex hormones act direct and influence activating and organizing pathways via receptors, signal transduction, protein-interaction, gene transcription
- **Non-permanent**
  - A sex hormone does not have to be present permanently to enact its function, the effect might persist for years



# Genes and Hormones – Reflection of the basics



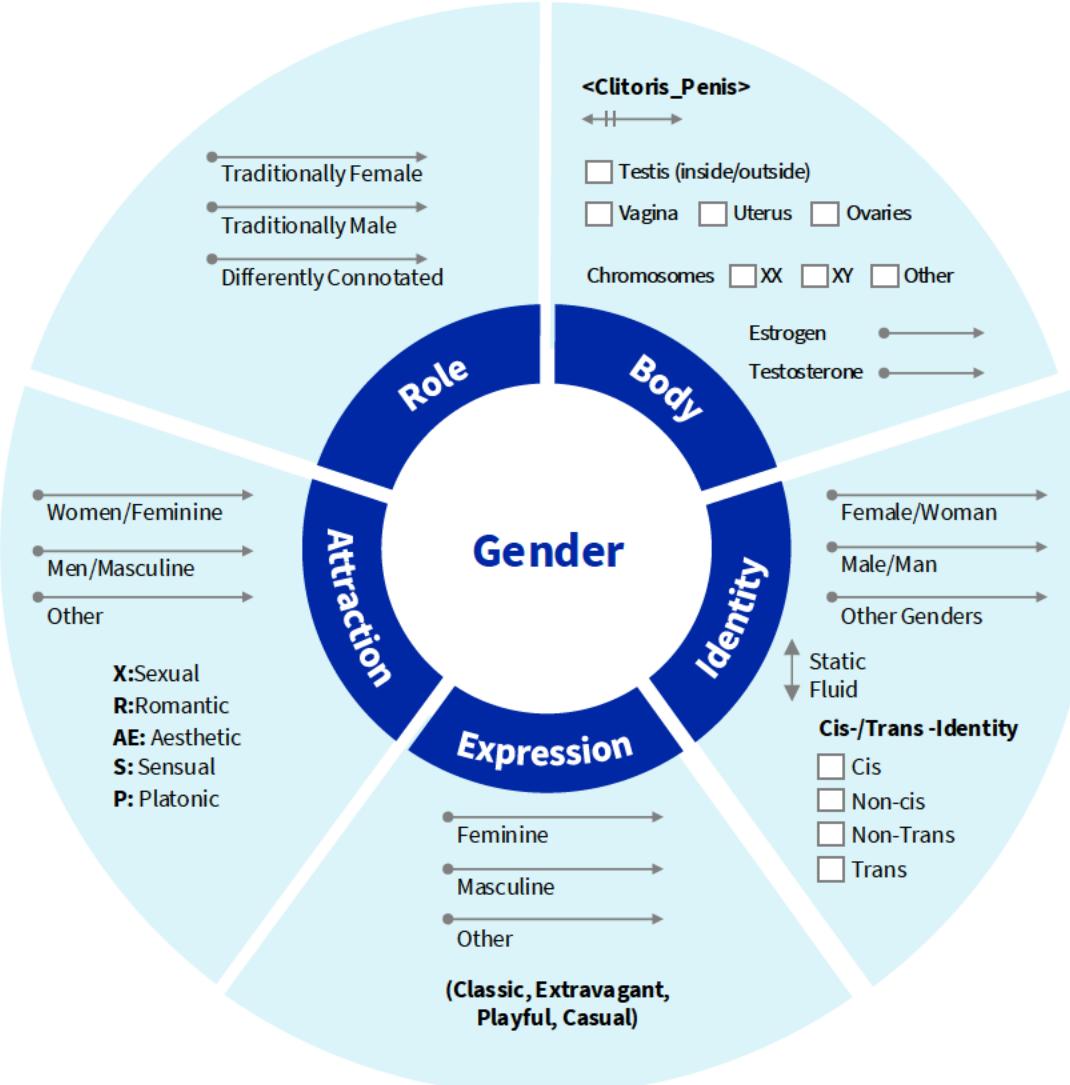
# What is Sex? What is Gender?

## Biological – “Sex”

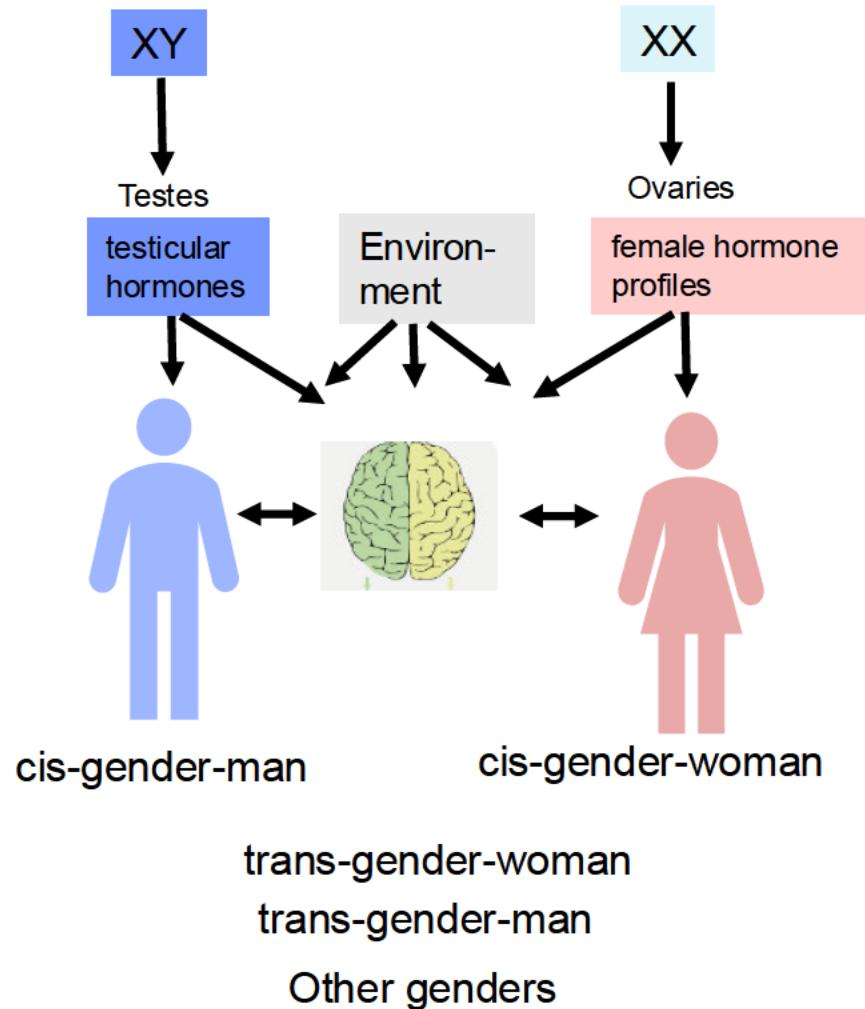
- Genes
- Gonads
- Genitalia

## Sociocultural – “Gender”

- Identity
- Role
- Relationships
- Institutional



# Reflection of the basics



## Development

XX and XY determine the sex of the zygote and development of gonads

Gonads produce sex hormones, modulating phenotypes, starting in the embryo

SH vary during lifetime

Gender identity is coordinated in the brain, determined by biological and sociocultural factors, starting in the embryo.

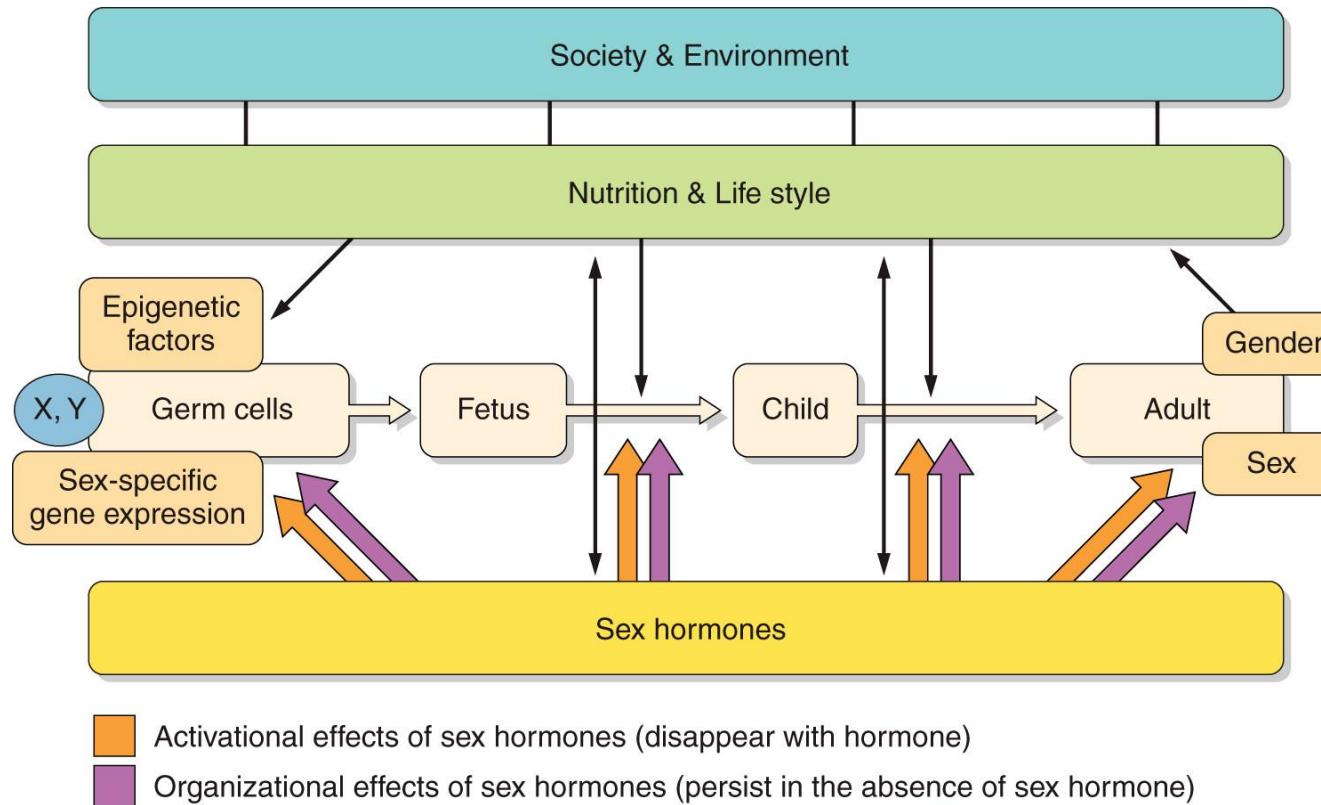
## Variants in development

Chromosomal variations:  
45, X0, 47, XXY, 47, XYY, syndromes

Intersex syndromes:  
Mainly due to variants in gonads and sex hormone synthesis

Gender dysphoria:  
Incongruence between body phenotype and perceived gender

# Reflection of the basics



## Part 1.01

Kardiologie

## Part 1.02

Pneumologie

## Part 1.03

Neurologie/  
Neuropsychiatrie

# Cardiovascular diseases are the main cause of death for men and women

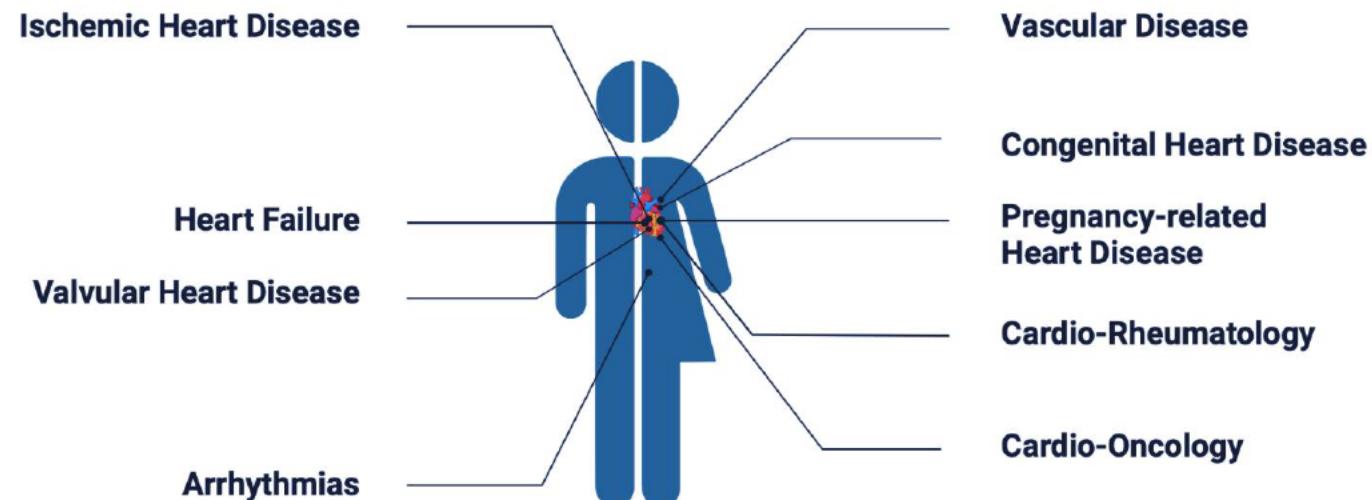
2022	Sterbefälle		Sterberate <sup>1</sup>	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
✓ Herz-Kreislauf-Erkrankungen	9 512	10 951	123,2	84,1
Herzkrankheiten insgesamt	7 609	8 601	98,2	64,8
Ischämische Herzkrankheiten	3 731	2 750	49,4	21,5

Main causes of death by age and sex, EU, 2021  
 (standardised death rates per 100 000 inhabitants)

		Men	Women		
		Cause of death	Rate	Cause of death	Rate
Aged less than 65 years	Ischaemic heart disease	29.5	COVID-19 (*)	14.5	
	COVID-19 (*)	28.6	Breast cancer	12.4	
	Accidents	20.9	Lung cancer (²)	10.1	
	Lung cancer (²)	19.1	Ischaemic heart disease	6.7	
	Chronic liver disease	14.5	Cerebrovascular diseases	5.3	
	Intentional self-harm	13.4	Chronic liver disease	5.0	
Aged 65 years and over	Ischaemic heart disease	673.0	Ischaemic heart disease	399.5	
	COVID-19 (*)	670.3	COVID-19 (*)	390.6	
	Cerebrovascular diseases	366.4	Cerebrovascular diseases	308.7	
	Lung cancer (²)	279.5	Dementia	162.7	
	Chronic lower respiratory diseases	171.6	Lung cancer (²)	109.2	
	Prostate cancer	171.2	Breast cancer	105.3	

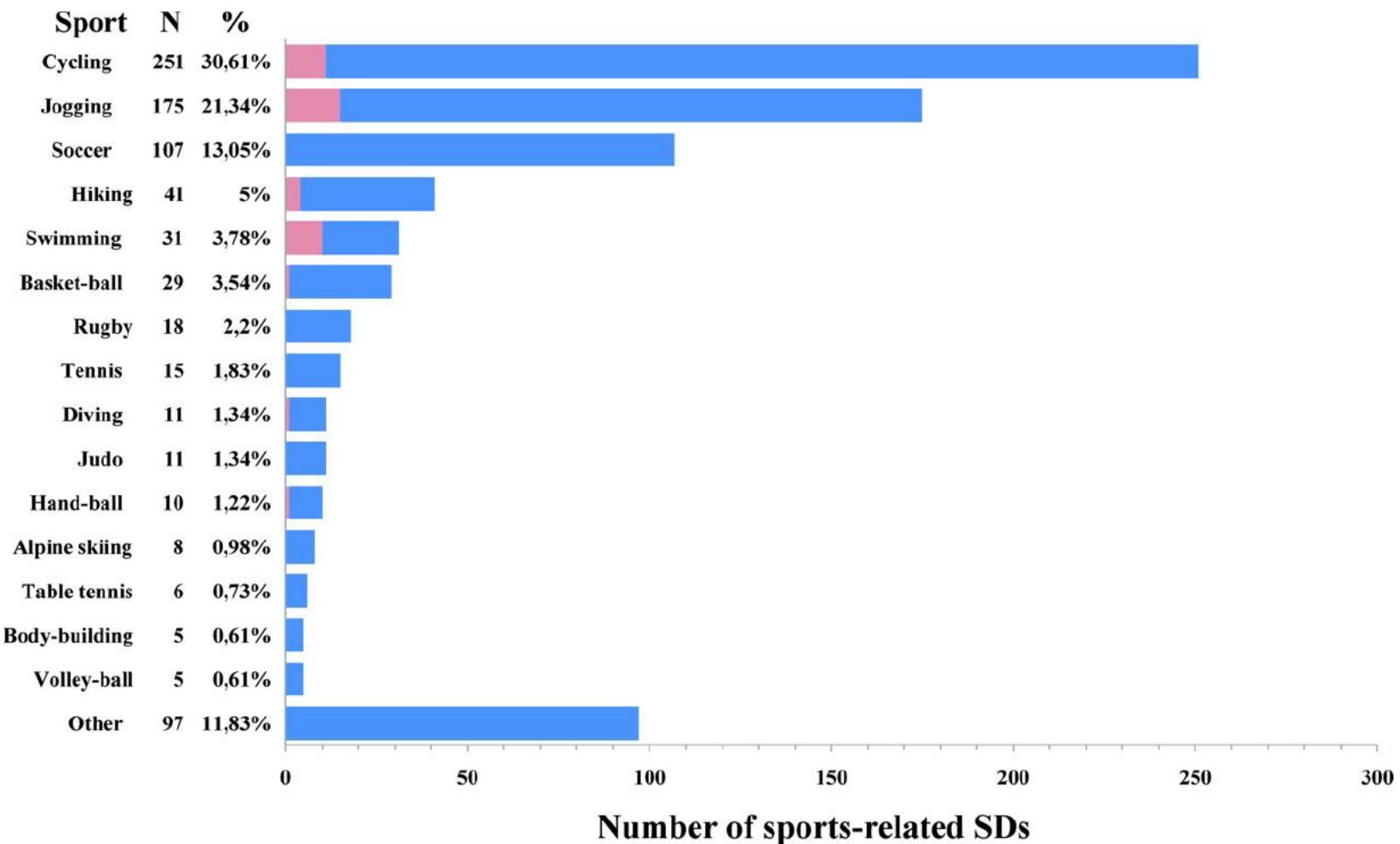
# Sex- and gender differences in cardiovascular disease

## Overall importance



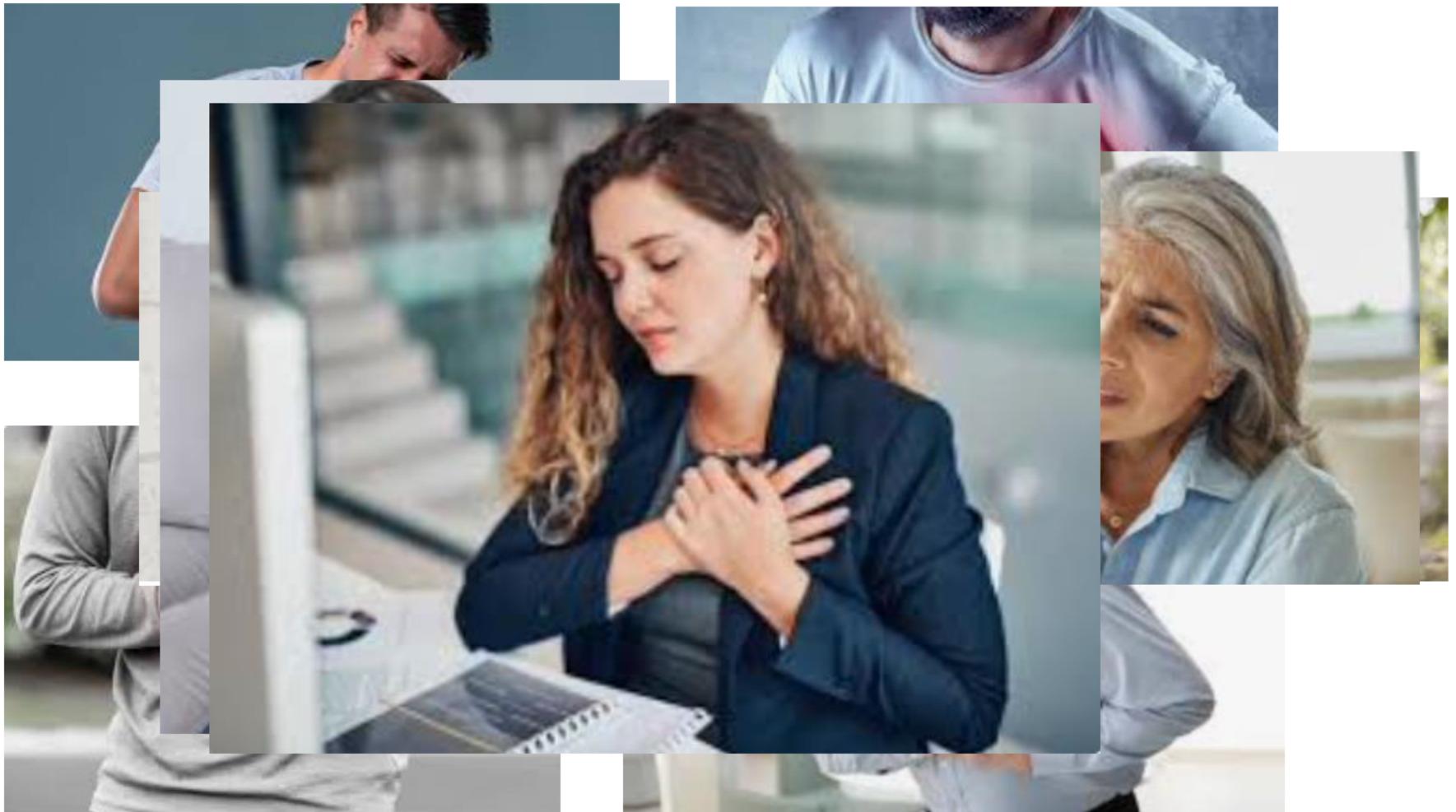
# Sex- and gender differences in cardiovascular disease

## Sports-associated Sudden Cardiac Death



# Why Do We Need Gender Medicine?

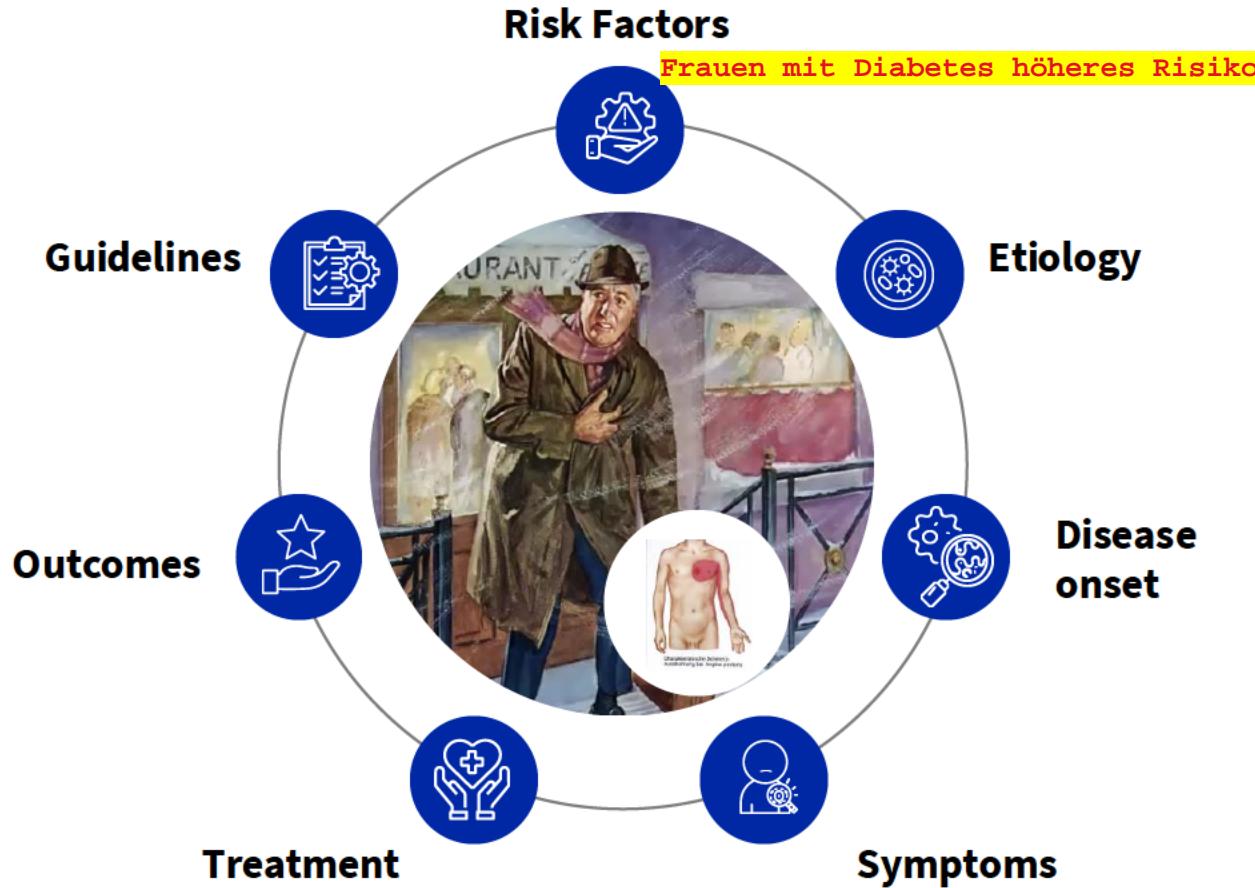
Heart Attack as one  
better known but  
highly illustrative  
example



# Why Do We Need Gender Medicine?

Heart Attack as one  
better known but  
highly illustrative  
example

Biological AND sociocultural aspects at play

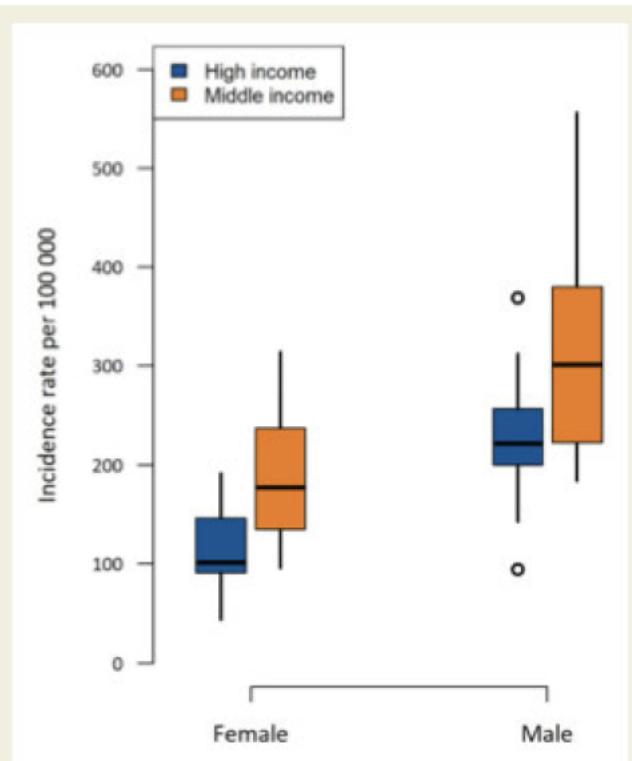


# Cardiovascular diseases are the main cause of death for men and women

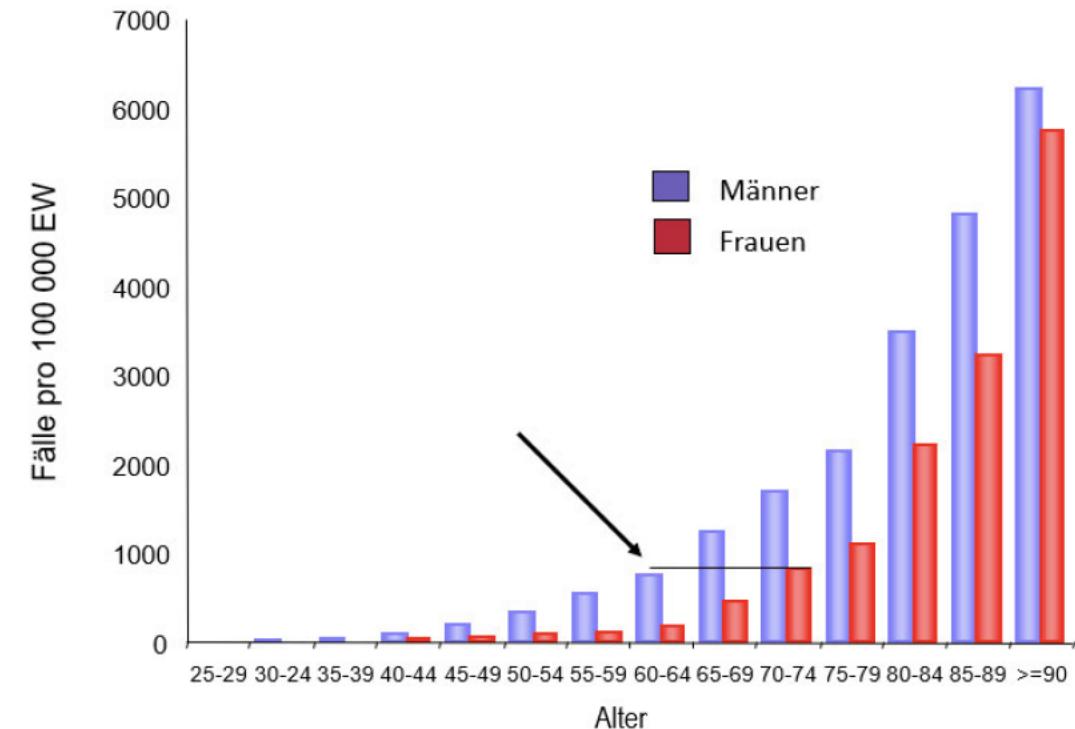
Heart attacks more common in men

Men affected earlier in life

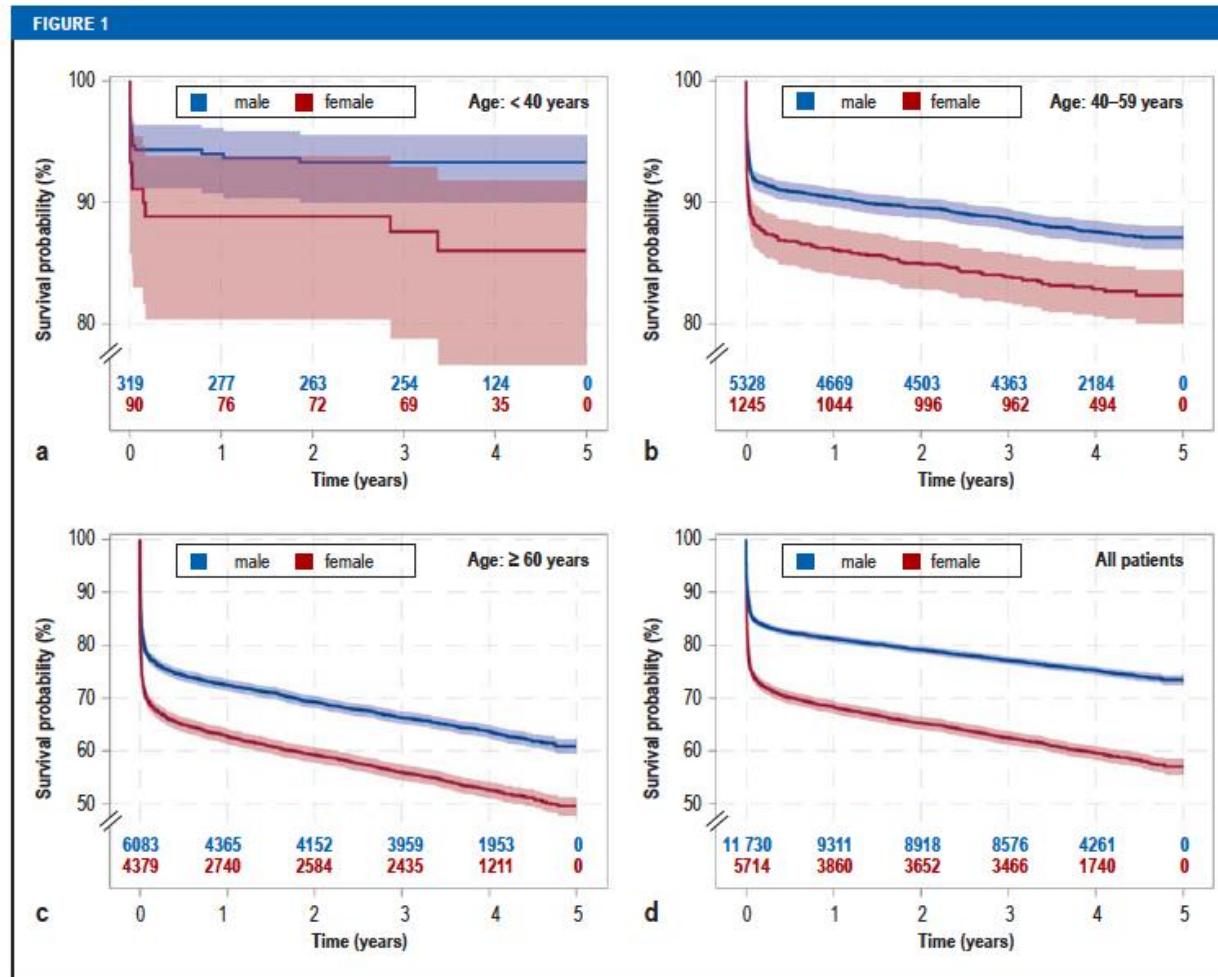
Mortality higher in women



**Figure 29** Age-standardized incidence of ischaemic heart disease in ESC member countries by sex and national income status (2017). Data source: Global Burden of Disease Study 2017, Institute for Health Metrics and Evaluation, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Data not available: Republic of Kosovo and Republic of San Marino (Supplementary file: S5.xlsx).



# How does that actually look like – after STEMI

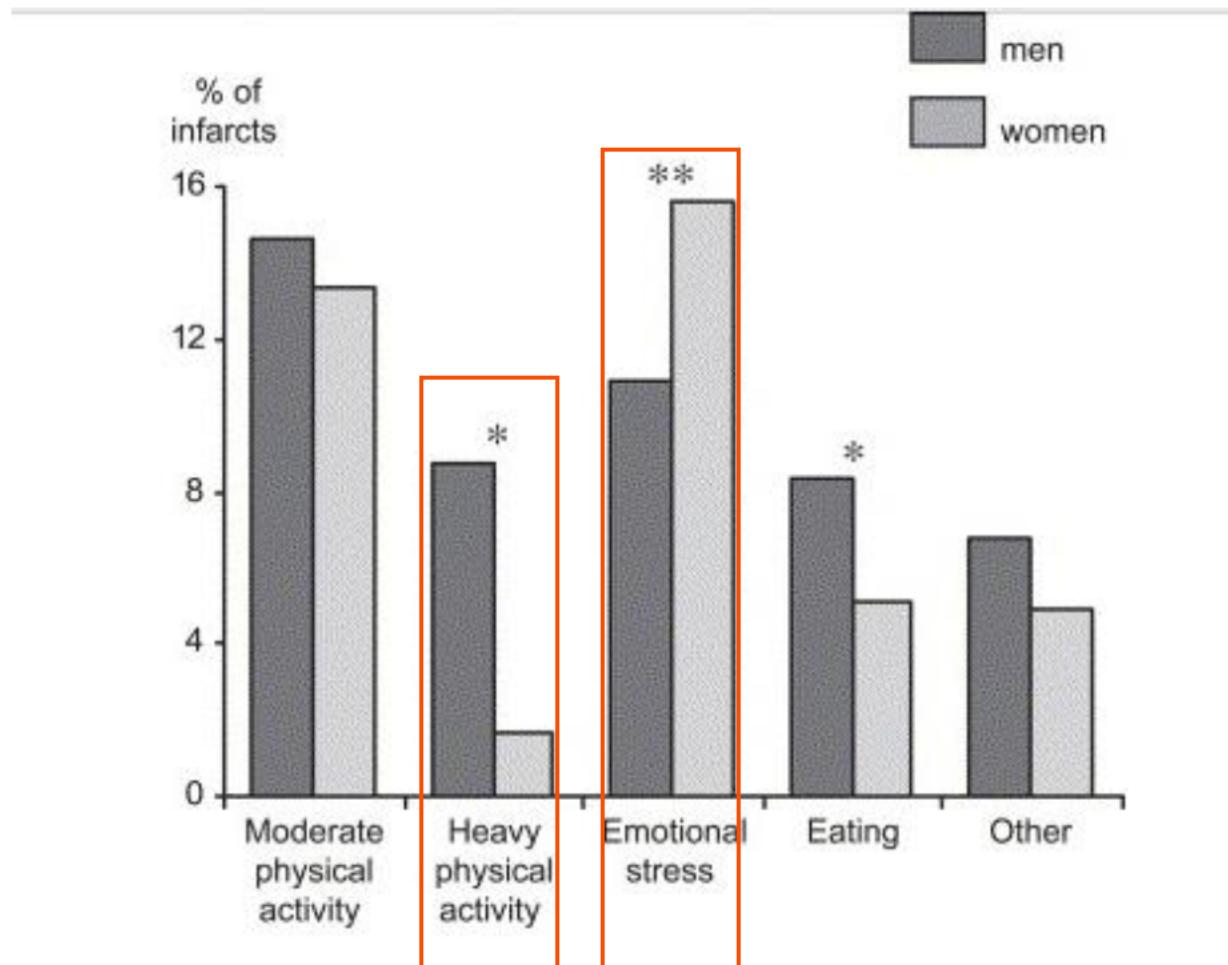


Kaplan-Meier estimates for overall survival after first STEMI, stratified by sex and age

a) Age < 40 years; b) 40–59 years; c) ≥ 60 years; d) all patients

STEMI, ST-elevation myocardial infarction

## How does that actually look like – triggers



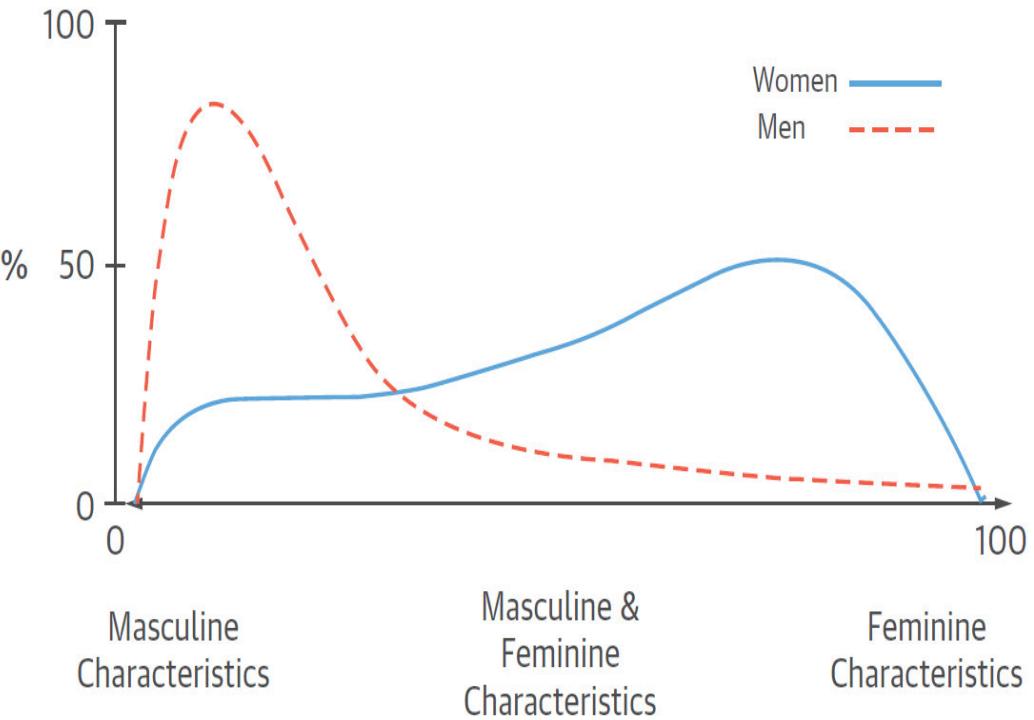
# Key differences in acute coronary syndromes and ischemic heart disease



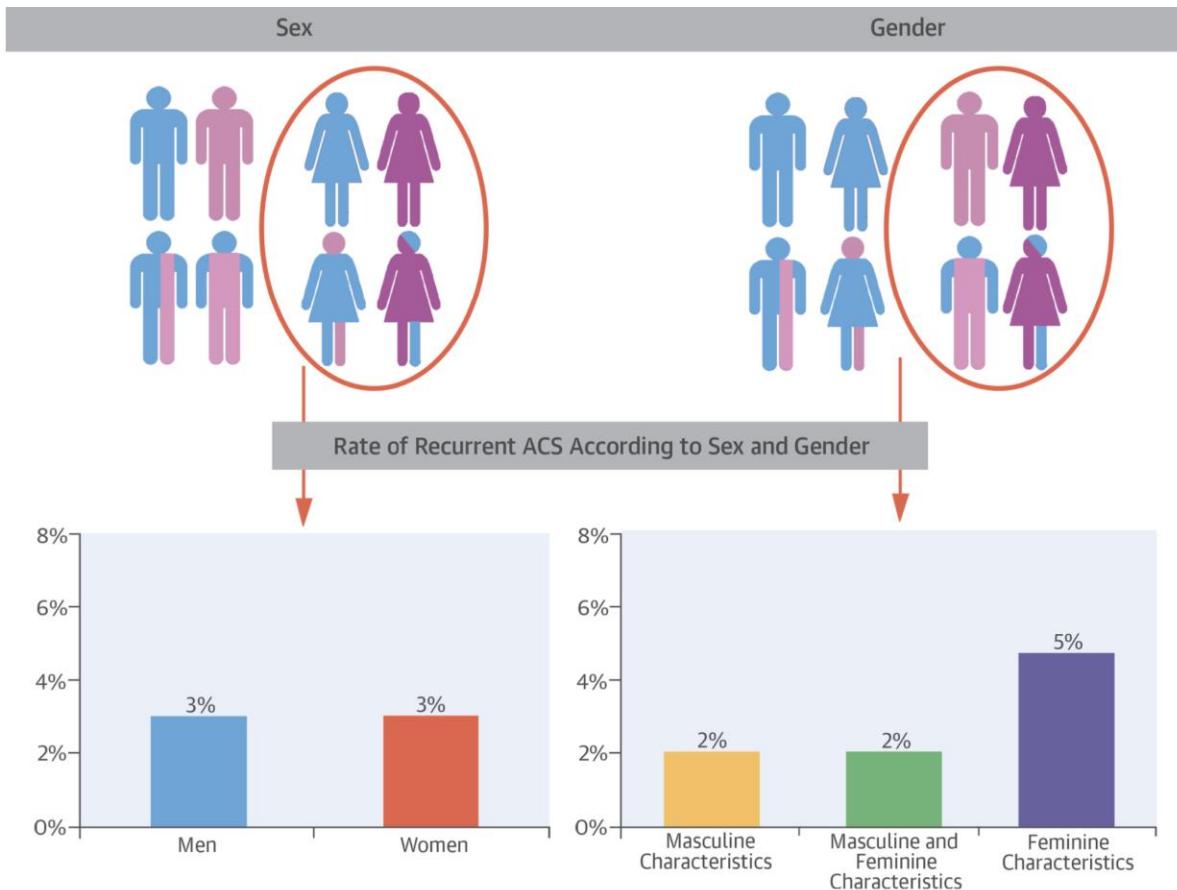
## Biological AND sociocultural aspects at play

- Gender differences in the presentation of ACS
- Women typically develop ischemic heart disease later in life than men
- Women are less likely to undergo angiography, undergo PCI, or receive guideline directed therapy
- Women more likely to experience
  - MINOCA, SCAD, Coronary spasm
- Women more likely to have microvascular dysfunction

# Gender – reflection of the basics



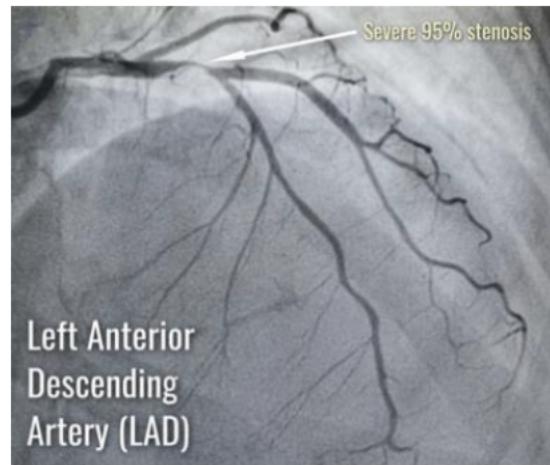
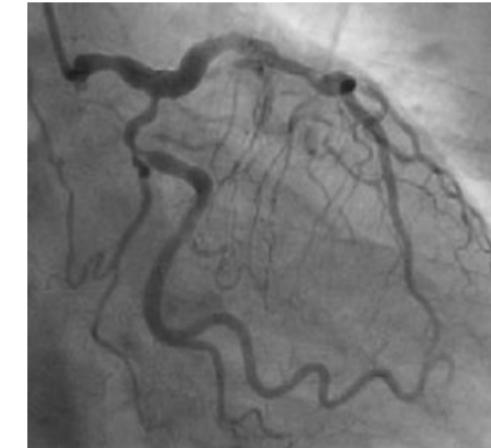
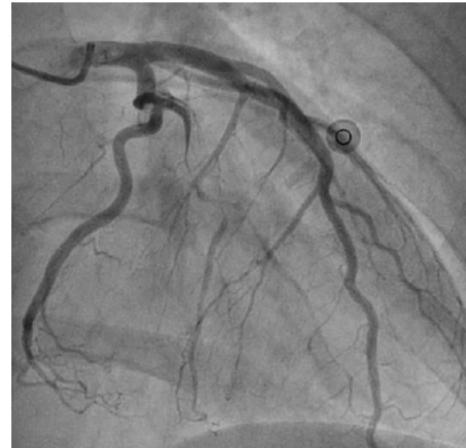
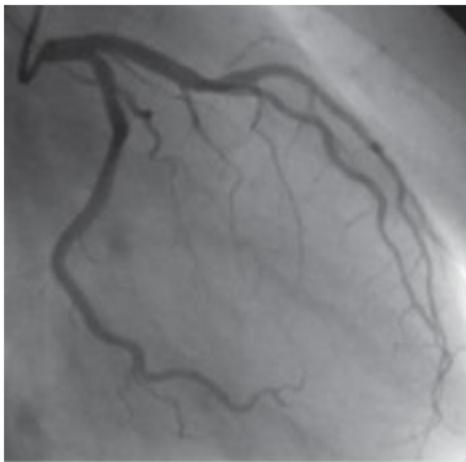
- Premature acute coronary syndrome



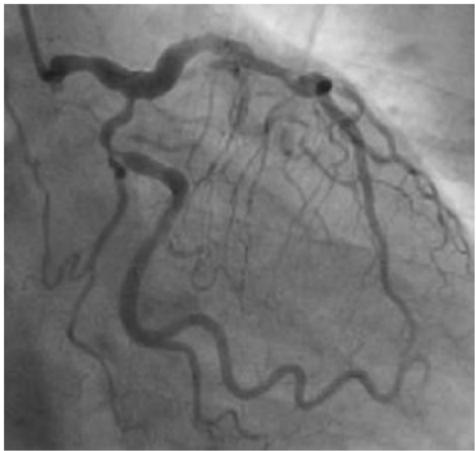
- Recurrent acute coronary syndrome

Mehr correlation mit dem "Gender" wie mit dem Geschlecht

# Key differences in acute coronary syndromes and ischemic heart disease



# Key differences in acute coronary syndromes and ischemic heart disease

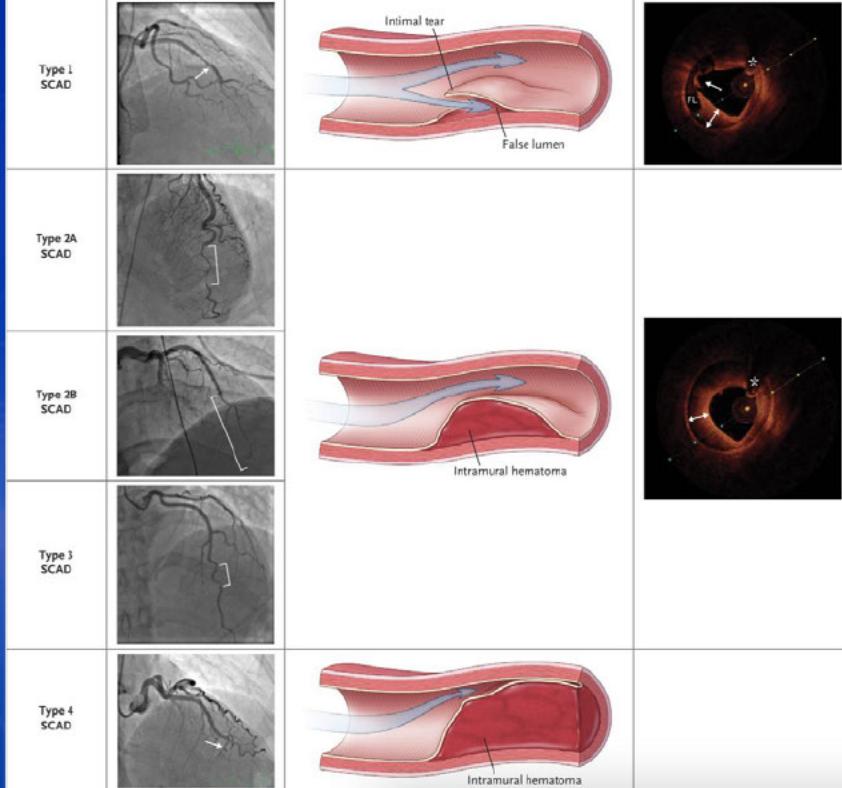


## Case discussion

Patientin hatte mit 19 STEMI wegen Vasospasmus

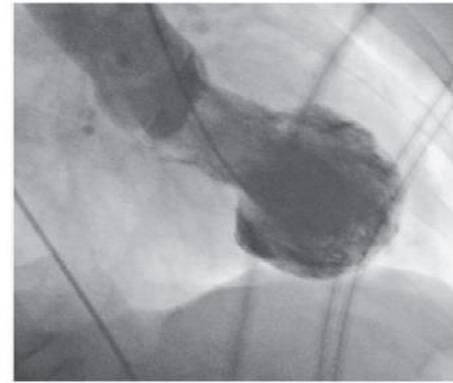
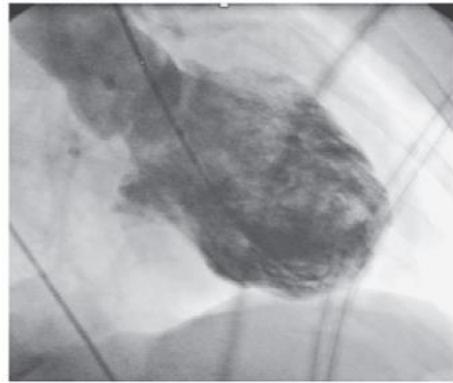
Nimmt jetzt Ca-Antagonisten

# Key differences in acute coronary syndromes and ischemic heart disease

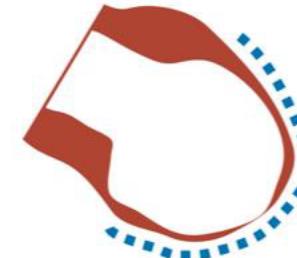


- 90% women
- Lower prevalence of traditional risk factors
- <1% of all heart attacks (but, 25-30% of all heart attacks in women <50, 15-20% of all heart attacks during pregnancy/postpartal)
- Often extreme physical stress as trigger
- Predisposing factors include hormones (pregnancy, menopause), drug abuse, systemic inflammation, familial disposition, genetic factors (PHACTR—EDN1), fibromuscular dysplasia

# A special case of Heart Failure



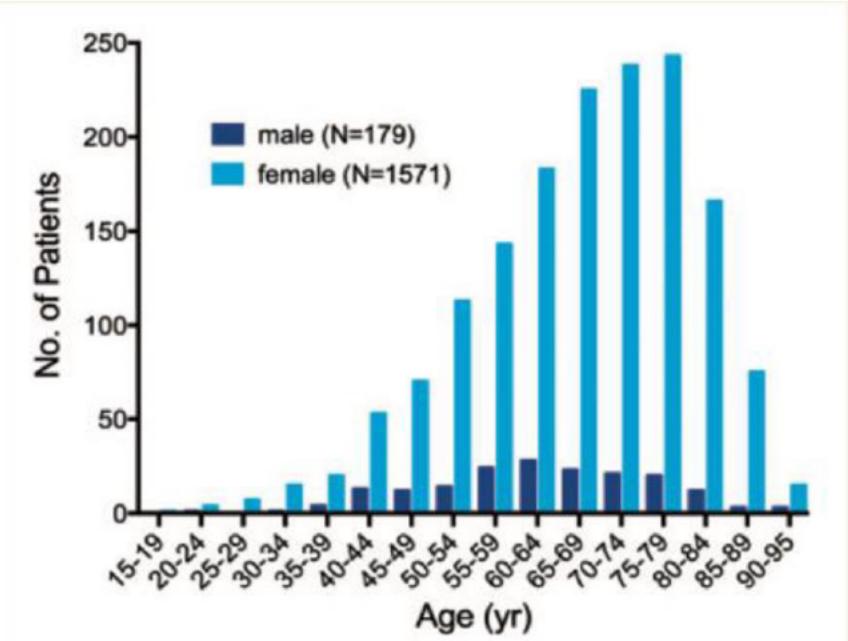
N=1430 (81.7%)



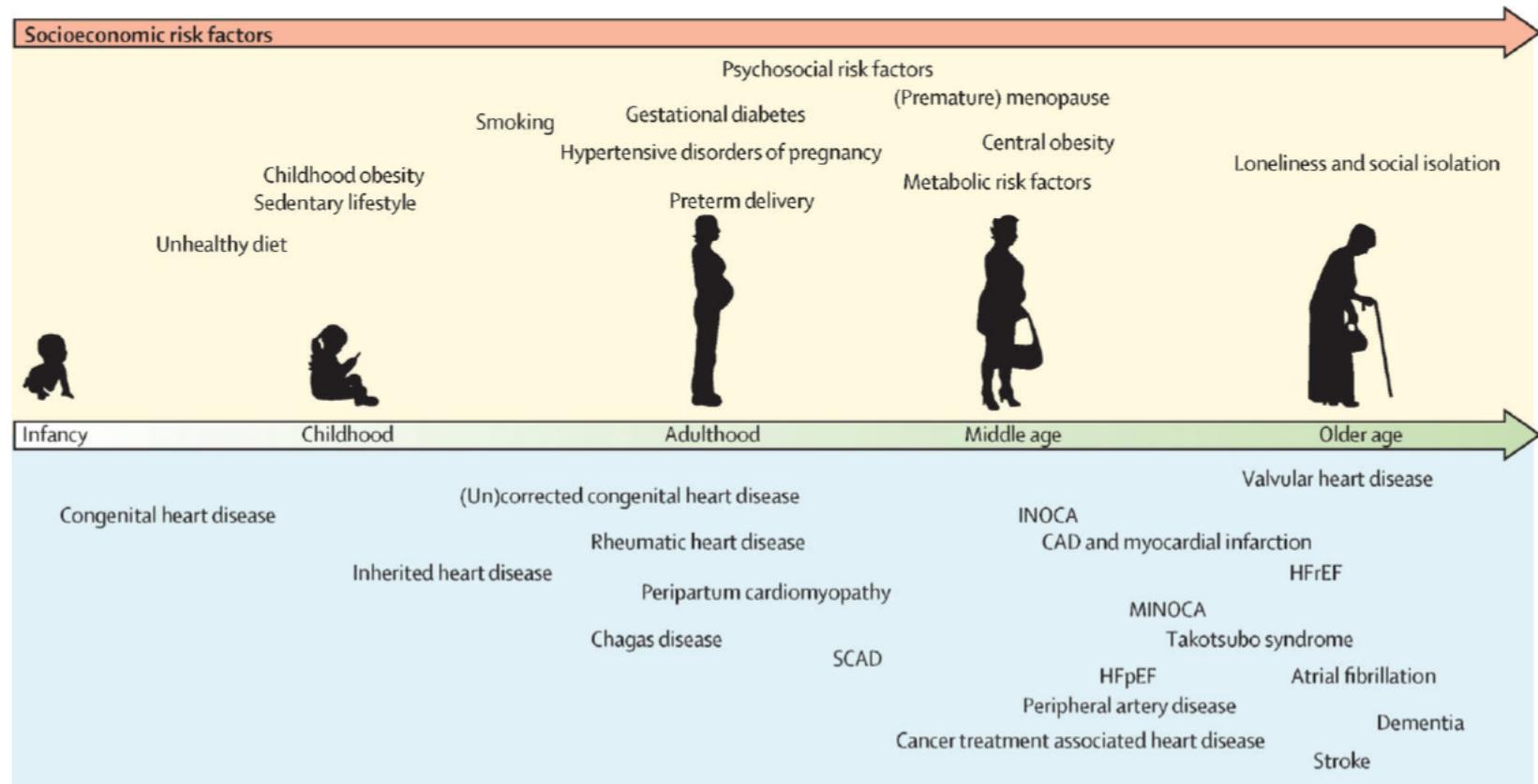
- Stress-Cardiomyopathy, Broken-(Happy-)Heart-Syndrome  
Betrifft auch vor allem Frauen
- Clinical presentation with ACS -> MINOCA
- Transient hypokinesis, akinesis/dyskinesis of the LV mid-segments, ECG abnormalities, presence of trigger, exclusion of myocarditis/pheochromocytoma, CAD

# A special case of Heart Failure

- 85-90% women
- Physical stress more common trigger in men, emotional stress in women
- Chest pain with presentation more common in women
- Men more likely to have cardiac arrest and SCD, higher MACE and mortality



# Cardiovascular Risk Factors and modifiers during the life cycle of a woman



## Part 1.01

Kardiologie

## Part 1.02

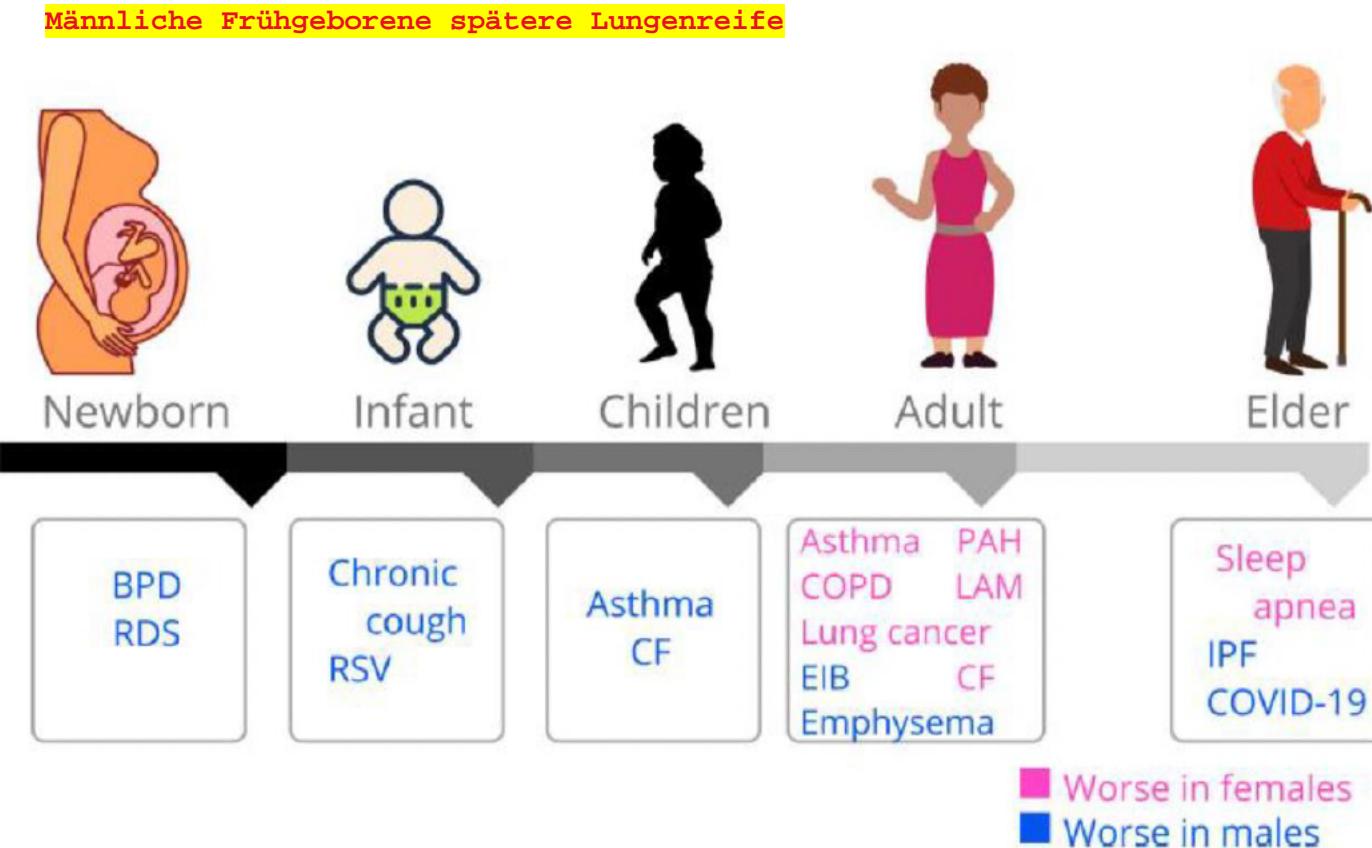
Pneumologie

## Part 1.03

Neurologie/  
Neuropsychiatrie

# Sex/Gender differences across the life span

## Pulmologic diseases

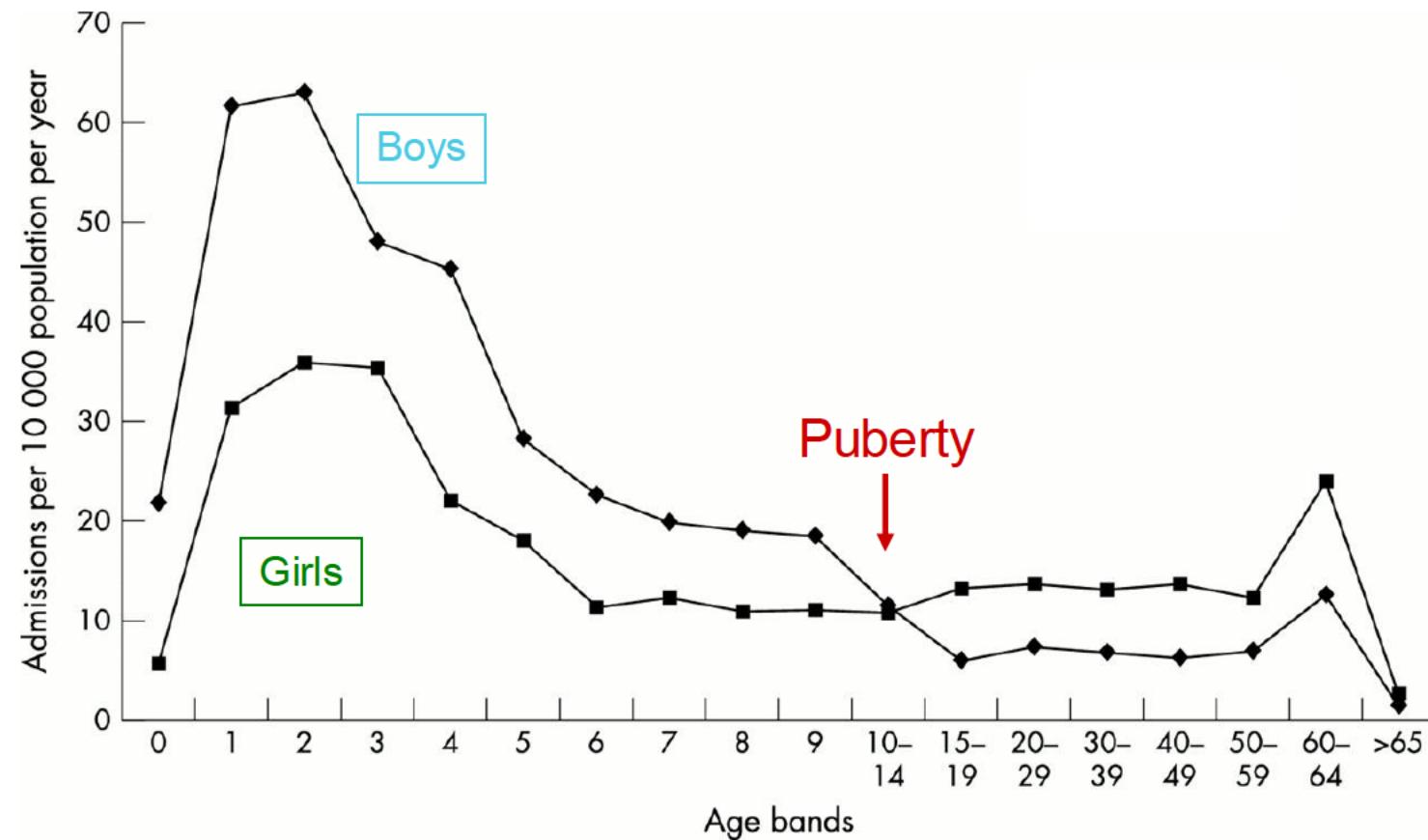


Folien zum Factsheet Pulmologie

Silveyra, Adv Exp Med Biol. 2021 ; 1304: 227–258. doi:10.1007/978-3-030-68748-9\_14.

# Sex/Gender differences across the life span

## Asthma



Hospitalizations for Asthma in Scotland 2000- 2001

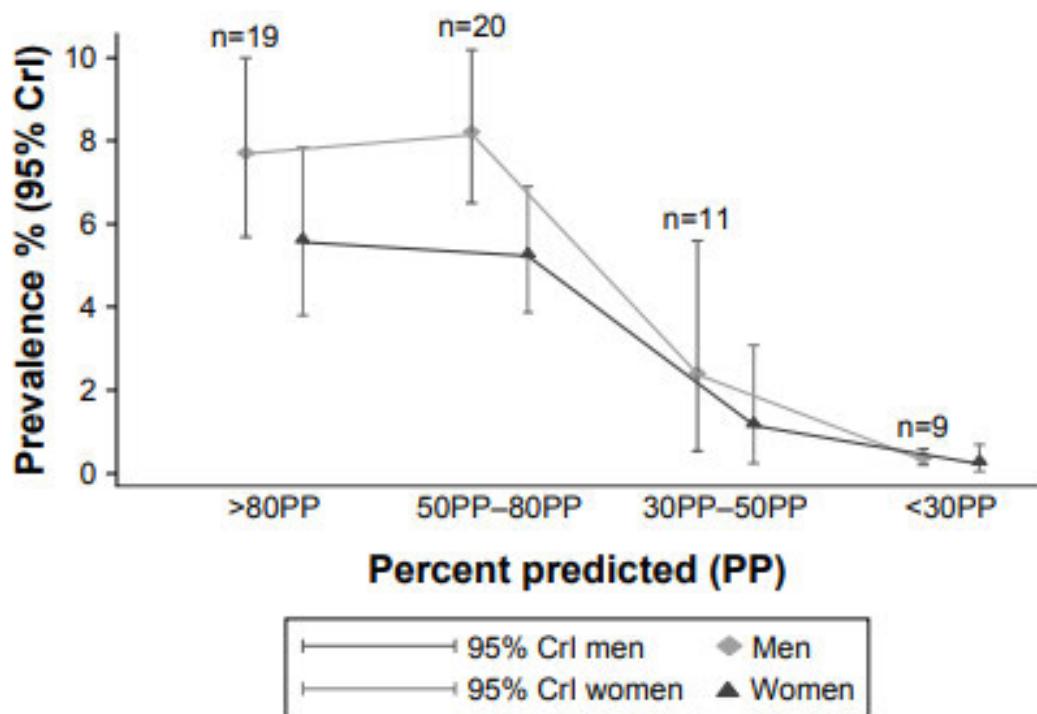
# Sex/Gender differences across the life span

Asthma	Frauen	Männer
Epidemiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ junges und mittleres Erwachsenenalter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kindesalter (bis 12 J.)</li> <li>▪ genetische Disposition, insb. Jungs betroffen (Gene: <math>\beta</math>2-Adrenorezeptor-, TNF-, X Chrom. p21)</li> </ul>
Pathophysiologie fetale Lungenentwicklung ist geschlechterabhängig	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entzündungsreaktion</li> <li>▪ veränderter Kortison Metabolismus (Plazenta)</li> <li>▪ FEV1-Werte variieren mit dem Zyklus (Menstruation – niedriger)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kleine Atemwege obstruiert</li> </ul>
Arzneimitteltherapie Bedarf und Studien zu Wirkmechanismen, Dosierungen und NW	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ häufiger Steroide</li> <li>▪ Antihistaminika beide Geschlechter gleich häufig</li> <li>▪ 3x mehr Tranquillizer und Sedativa</li> <li>▪ sensiblere Reaktion auf Salbutamol (Bronchodilatation)</li> </ul>	
Klinik Frauen benennen Beschwerden anders und Symptome können bei derselben Krankheit unterschiedlich sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ berichten über mehr Symptome und nehmen Luftnot eher wahr</li> <li>▪ häufiger Husten <b>ohne</b> obstruktive Geräusche (Giemen)</li> <li>▪ mehr Exazerbationen (evtl. durch geringeren Querschnitt der Atemwege, Hormoneinfluss, Kosmetikprodukte und Rauchverhalten)</li> <li>▪ höhere Wahrscheinlichkeit zur Rehospitalisation (insb. 40-55J.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nehmen eher die Symptome in der Nacht wahr</li> </ul>
Versorgung und Studien % an Frauen erhöhen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einweisung wegen akutem Asthmaanfall häufiger</li> <li>▪ bekommen weniger Medikamente</li> <li>▪ benutzen öfter Peak flow Meter</li> <li>▪ kein Unterschied beim Wissen über die Erkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ öfter in Studien eingeschlossen</li> <li>▪ bei Krankenhouseinweisung eher schlechte Lungenfunktion, eher hyperkapnisch</li> </ul>
Outcome zu wenige Daten	- Langzeitprognose scheint besser zu sein	

# COPD more prevalent in men -

FRAUEN HABEN ABER SCHLECHTERE LEBENSQUALITÄT MIT COPD

FEV1 % predicted and prevalence according to gender



Age subgroups	No of studies (men/women)	Prevalence % (95% CrI)	
		Men	Women
15-39	22/22	3.57 (2.27-5.15)	3.35 (2.22-4.70)
40-69	51/51	10.08 (8.77-11.46)	6.30 (5.47-7.20)
70+	30/29	<b>27.24 (22.43-32.52)</b>	<b>15.90 (12.97-19.18)</b>
Broad	91/90	8.40 (7.22-9.70)	5.73 (4.90-6.62)

Note: Numbers in bold represent the highest prevalence for men and women.

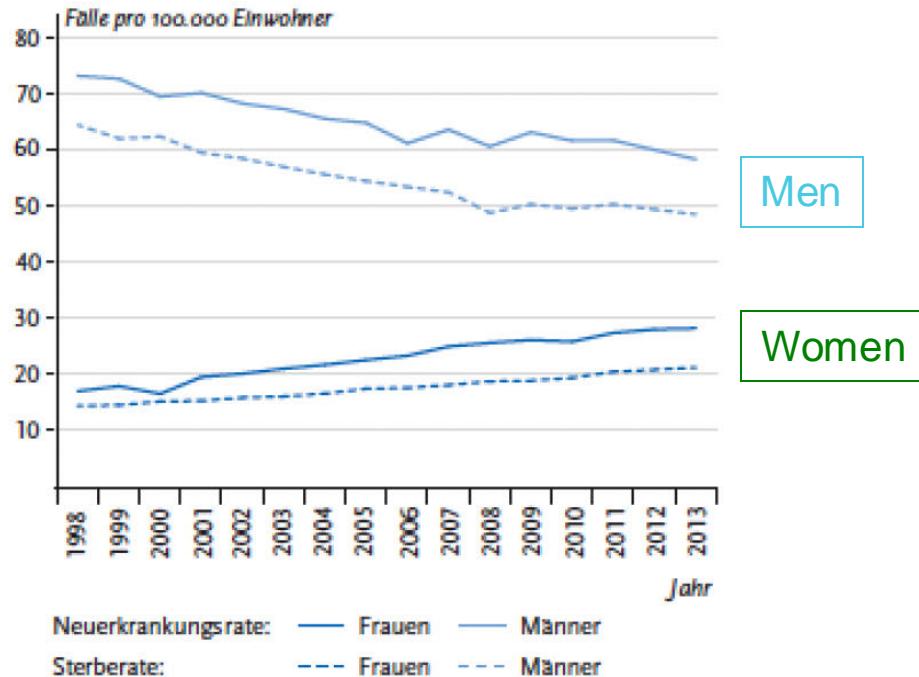
Abbreviation: CrI, credible interval.

Spirometry-based diagnostic criteria	No of studies (men/women)	Prevalence % (95% CrI)	
		Men	Women
FEV <sub>1</sub> /FVC <70%	59/59	<b>13.47 (12.00-14.97)</b>	<b>7.75 (6.56-8.97)</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC <70% and FEV <sub>1</sub> <80PP	12/12	9.74 (8.98-10.62)	5.96 (4.59-7.49)
FEV <sub>1</sub> /FVC <LLN	24/24	9.68 (7.52-12.22)	7.08 (5.29-9.13)

Note: Numbers in bold represent the highest prevalence category for men and women.

Abbreviations: CrI, credible interval; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; LLN, lower limit of normal; PP, percent predicted.

# Incidence and mortality of oncologic diagnoses (neoplasms lung, bronchi, trachea)



(ICD-10 C33 – C34) 1998 bis 2013,  
**Deutschland** Datenquelle: Zentrum  
für Krebsregisterdaten [28, 29] und  
Todesursachenstatistik [8]

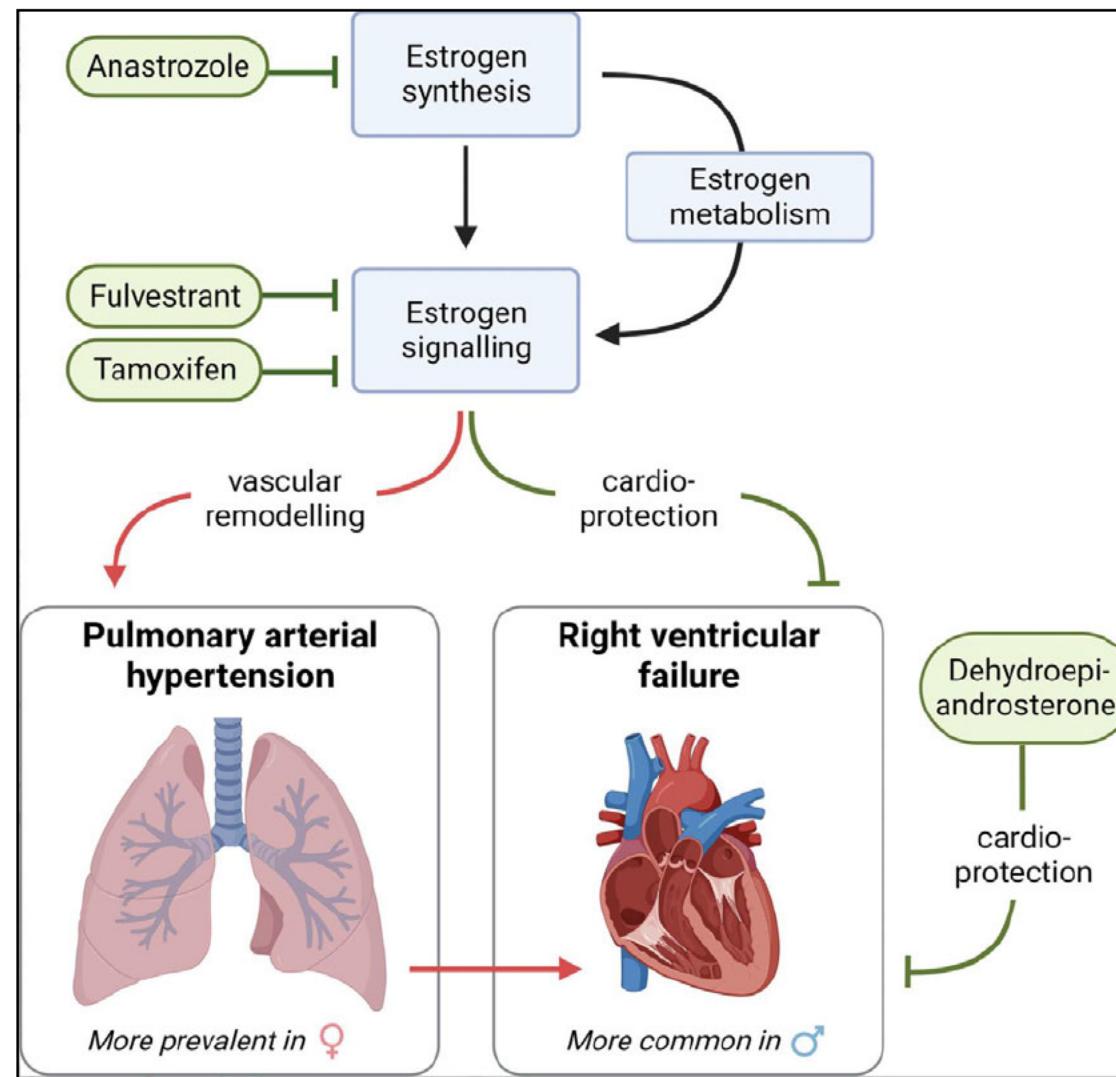
# Sex/Gender-aspects in pulmonary arterial hypertension (PAH)

Female sex strongest risk factor for PAH

More women (78%) in registries and clinical trials

Women have better survival and treatment response

Pregnancy critical time for PAH patient



# Summary Pulmonology

## Women

Increased frequency of *P. aeruginosa* infection  
Mucoid conversion of *P. aeruginosa*  
Increased susceptibility to NTM infection

Smaller lungs  
More rapid lung function decline with cigarette smoke  
Increased exposure to household pollution  
Small airways disease

Female sex hormones promote eosinophilia and Th2 responses  
Increased IL-17A release from Th17 cells  
Increased propensity to autoimmunity  
Increased susceptibility to oxidative damage by tobacco

Decreased airway surface liquid  
Increased mucus cell hyperplasia and increased mucus production by female sex hormones  
Reduced ciliary beat frequency

## Men

Increased severity of some infections (e.g. SARS-CoV-2)



Infection



Structural lung disease



Inflammation and immunity



Mucociliary and epithelial function

Greater propensity to emphysema  
Increased baseline airway hyperresponsiveness

Male sex hormones suppress eosinophilia, IL-4 and IL-6 levels in the airway

Testosterone increases CFTR expression leading to mucus hydration

## Part 1.01

Kardiologie

## Part 1.02

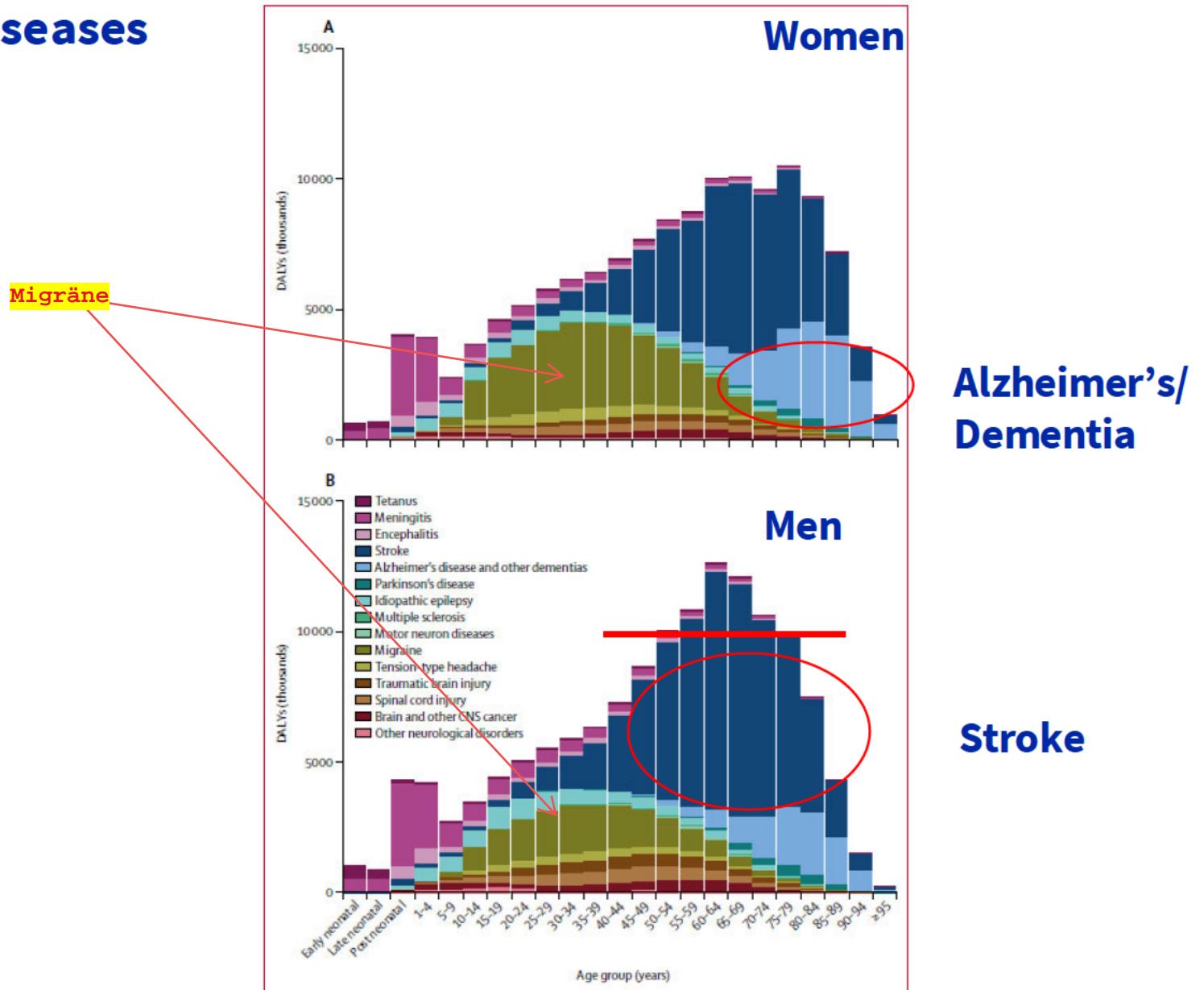
Pneumologie

## Part 1.03

Neurologie/  
Neuropsychiatrie

# Global burden of neurologic diseases

Men and women are differently affected by neurologic diseases



## Sex/gender differences stroke

### Acute Stroke

- Symptoms in Women more diverse/diffuse
- Some studies show increased door-treatment-interval for women
- Outcomes comparable between sexes in acute phase therapy (thrombolysis/thrombectomy)
- Reduced long-term therapy success for women

### Stroke prevention

- Women with DMII are less likely to receive risk factor control and secondary prevention medications, eg statins, aHTN drugs, Aspirin

- **Interplay of biological and sociocultural differences**
- **More research needed (women underrepresented)**

## Geschlechtsspezifische Faktoren bei Demenzen



Geschlechtsspezifische Verteilung nimmt im Alter zu und ist nicht nur durch die höhere weibliche Lebenserwartung begründet<sup>1-3</sup>

Geschlechtsspezifische Stressantwort (Cortisol, BDNF) ist relevant<sup>1-2</sup>

Klinische Alzheimer Demenz (AD) korreliert 7-fach stärker bei Frauen (OR 20) als bei Männern (OR 3) mit der post-mortem AD Pathologie<sup>4</sup>

Frauen fallen durch Rückzug und Affektlabilität auf<sup>6</sup>

APOE ε4 Trägerinnen zeigen eine deutlichere Tau- und Amyloid-Pathologie als Männer<sup>7</sup>

- Relevanz der Geschlechtshormone in der AD-Pathologie ist unklar
- Geschlechtsspezifische Relevanz neurokognitiver Assessments und Biomarker in der Demenzdiagnostik?



Geschlechtsspezifischer Krankheitsprogress wird kontrovers diskutiert<sup>5</sup>

Männer leiden vermehrt unter Apathie und vegetativen Symptomen im Vergleich zu Frauen<sup>6</sup>

APOE ε4 ist ein Risikofaktor für AD bei beiden Geschlechtern<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Beam et al., J Alzheimers Dis, 2018

<sup>2</sup>Munro, Int Psychogeriatr, 2014

<sup>3</sup>Ferretti, ..... Rauen,... et al., Europ J Neurol, 2020

<sup>4</sup>Barnes et al., Arch Gen Psychiatry, 2005

<sup>5</sup>Barnes et al., Neurology, 2003

<sup>6</sup>Ott et al., J Am Geriatr Soc, 1996

<sup>7</sup>Ferretti, ..... Rauen,... et al., EAN position paper, Europ J Neurol, 2020

## Geschlechtsspezifische Faktoren bei Abhängigkeitserkrankungen I

### Alkohol



Frauen beginnen später mit hohem Alkoholkonsum, scheinen vulnerabler für die neurotoxischen Effekte zu sein und erleiden schneller somatische Folgestörungen (Leberfunktionsstörung, Gehirnatrophie) <sup>3</sup>

Anteil alkoholabhängiger Frauen ist auf 1/3 gestiegen <sup>4,5</sup>

55% der alkoholabhängigen Frauen ohne und 28% mit psychiatrischer Komorbidität erleiden nach 12 Monaten einen Rückfall <sup>6</sup>

65% Frauen und 28% Männer haben eine psychiatrische Komorbidität (Angst-/ affektive Störung) <sup>6</sup>

Alkoholabhängige Frauen mit einer Major Depression konsumieren höhere Alkoholmengen als vergleichbar erkrankte Männer <sup>7</sup>



### Alkoholkonsum in der Schweiz <sup>1,2</sup>

12,5% Männer und 6,5% Frauen konsumieren Alkohol  
Zunahme der Trinkfrequenz im Alter auf 26% der > 75-jährigen  
250.000 Alkoholabhängige

Die Rückfallrate alkoholabhängiger Männer liegt unabhängig von psychiatrischen Komorbiditäten nach 12 Monaten bei 35-40% <sup>6</sup>

Alkoholabhängige Frauen und Männer profitieren gleichermaßen von Acamprosat im Vergleich zu Placebo in Bezug auf Abstinenz und Trinkmengenreduktion <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Egemen Savaskan, Abhängigkeitserkrankungen im Alter, Hogrefe, 2021

<sup>2</sup>Bundesamt für Gesundheit. Suchtmonitoring Schweiz, 2013-2018

<sup>3</sup>Mann et al., Alcoholism: Clin Exp Res, 2005

<sup>4</sup>Mason et al., Alcohol Clin Exp Res, 2012

<sup>5</sup>Keyes et al., Drug Alcohol Depend, 2008

<sup>6</sup>Mann et al., Europ Archives Psych Clin Neurosc, 2004

<sup>7</sup>Karpyak et al., Drug Alcohol Depend, 2019

## Geschlechtsspezifische Faktoren bei Abhängigkeitserkrankungen II

### Benzodiazepine



Schädlicher Gebrauch 9,5% <sup>1,2</sup>

Konsumzunahme mit dem Alter (beide Geschlechter)  
1,8% bei den 15-19 Jährigen  
18,4% bei den >75 Jährigen <sup>1</sup>

Frauen metabolisieren Diazepam langsamer als Männer  
(geringere Lebergrösse und Enzymaktivität) <sup>2,3</sup>

50% langsamerer Metabolismus von Zolpidem mit  
resultierenden schädlichen Effekten <sup>4,5</sup>



Schädlicher Gebrauch 5,3% <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Egemen Savaskan, Abhängigkeitserkrankungen im Alter, Hogrefe, 2021

<sup>2</sup>Bundesamt für Gesundheit, Suchtmonitoring Schweiz, 2013-2018

<sup>3</sup>Farkouh et al., Adv Ther, 2020

<sup>4</sup>MacLeod et al., J Clin Pharmacol. 1979

<sup>5</sup>Mallampalli and Carter, J Women's Health, 2014

<sup>6</sup>Cubala et al., Europ J Clin Pharm, 2010

## Geschlechtsspezifische Faktoren bei Schlafstörungen



40% höheres Risiko an einer Insomnie zu leiden<sup>1,2</sup>

50% langsamerer Metabolismus von Zolpidem mit resultierenden schädlichen Effekten<sup>1,3</sup>

Untypische Symptome\* eines Obstruktiven Schlafapnoe Syndroms (OSAS) verschleiern möglicherweise die Diagnose bei Frauen

\*verzögertes Einschlafen, Müdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen

CPAP Behandlung mit niedrigerem Druck<sup>1,6</sup>

50% häufiger Restless Legs Syndrom (RLS)<sup>1,7</sup>

Frauen mit RLS leiden häufiger unter Komorbiditäten wie Hypothyreoidismus und Depressionen<sup>1,8</sup>



Bei Männern wird doppelt so häufig ein OSAS diagnostiziert<sup>1,4</sup>

Frauen und Männer haben unterschiedliche OSAS Symptome<sup>1,6</sup>

Männer leiden unter typischen OSAS Symptomen (lautes Schnarchen und Apnoe)

Antidepressiva sind häufiger mit einem RLS bei Männern als bei Frauen assoziiert<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup>Mallampalli and Carter, J Women's Health, 2014

<sup>2</sup>Zhang and Wing, Sleep, 2006

<sup>3</sup>Cubala et al., Europ J Clin Pharm, 2010

<sup>4</sup>Jordan and McEvoy, Sleep Med Rev, 2003

<sup>5</sup>Baldwin et al., Sleep, 2004

<sup>6</sup>Rails and Grigg-Damberger, Curr Opin Pulm Med, 2012

<sup>7</sup>Berger et al., Archives Int Med, 2004

<sup>8</sup>Bentley et al., Sleep Med, 2006

<sup>9</sup>Baughman et al., Mov Dis, 2009

# Sex/Gender-differences Depression

- Frauen leiden nach der Pubertät 2x häufiger **an Major Depression** als Männer<sup>1</sup>
- Geschlechtsspezifische Psychopathologie<sup>2</sup>
  - «**Weibliche**» Symptome: Internalisieren, Grübeln, Schuld- und Insuffizienzgefühle
  - «**Weibliche**» atypische Depression: Gewichtszunahme, Bulimie, Angst, Hypersomnie, somatoforme Störungen
  - «**Männliche**» Symptome: Reizbarkeit, Agitation, Aggressivität mit Impulskontrollstörung und Substanzkonsum
- Frauen nehmen häufiger professionelle Hilfe wahr
- Progesteron, Testosteron und hohe Östrogenspiegel gelten hinsichtlich Depression als anti-inflammatorisch und protektiv<sup>3</sup>
- Schwangerschaftsdepression und post-partum Depression gelten als Risiko für ein unsicheres Bindungsverhalten der Kinder<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Altemus et al., Front Neuroendocrinol, 2014

<sup>2</sup>Rauen et al., SAEZ, 2021

<sup>3</sup>Klein, Neurosc Biobehav Rev, 2000

<sup>4</sup>Barnes and Theule, Infant Ment Health J, 2019

# Sex/Gender-differences Depression

- Schwere Depressionen erhöhen das Demenzrisiko<sup>1</sup> und **Frauen** sind **doppelt** so häufig wie Männer von schwerer Depression und Alzheimer Demenz betroffen
- Erkrankungsalter bei Erstmanifestation der affektiven Störung ist relevant<sup>2</sup>
- Depressive Episoden im jungen Erwachsenenalter **verdoppeln** und Episoden im mittleren bis höheren Lebensalter **verfünffachen** das **Demenzrisiko**
- Framingham-Studie<sup>3</sup>: höheres Alter, **weibliches Geschlecht**, geringere Schulbildung und **Depression** erhöhen das Risiko für eine **Alzheimer Demenz**
- Depressionen im mittleren bis hohen Alter sind mit einem fast **vierfach** erhöhten Risiko für eine **vaskuläre Demenz** und einem **zweifach** erhöhten Risiko für eine **Alzheimer Demenz** assoziiert<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Livingston et al., Lancet, 2020

<sup>2</sup>Byers and Yaffe, Nat Rev Neurol, 2011

<sup>3</sup>Saczynski et al., Neurology, 2010

<sup>4</sup>Barnes et al., Arch gen Psychiatry, 2012

<sup>5</sup>Rauen et al., SAEZ, 2021

# Summary Part I

- **Gendermedizin** befasst sich mit dem Einfluss von Geschlecht auf Gesundheit und Krankheit, und berücksichtigt dabei biologisches und soziokulturelles Geschlecht, Sex und Gender
- Ursachen für Geschlechterunterschiede liegen in biologischen Faktoren, wie Genen und Geschlechtshormone, und in soziokulturellen Faktoren/Gender
- Koronare Herzerkrankungen betreffen die Frauen später als Männer. Frauen haben weniger arteriosklerotische Plaques, aber mehr Spasmen, Dissektionen oder stressbedingte Funktionsstörungen. Plötzlicher Herztod, vor allem beim Sport, betrifft Männer häufiger als Frauen
- Geschlechterunterschiede finden sich bei Asthma, COPD, im Verlauf von Lungenkrebs, bei PAH
- Geschlechterunterschiede finden sich bei den Risikofaktoren, der Prävalenz und dem Verlauf von Schlaganfall
- Psychiatrische Erkrankungen unterscheiden sich in der Häufigkeit – mehr Depression, Demenz, Essstörungen, Angststörungen bei Frauen, mehr erfolgreicher Suizid, Autismus, Suchterkrankungen bei Männern

- Definition von Gendermedizin und die Definition und Differenzierung von Sex und Gender in der Medizin erläutern können
- Sex und Gender-bezogene Aspekte bei häufigen Erkrankungen kennen und erklären können, zB. bei Herz-Kreislauferkrankungen, pneumologischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen
- Wissen, dass Geschlechterunterschiede bei den meisten Krankheitsbildern nachweisbar sind

## LINK TO PROFILES OBJECTIVES

GO 1.17 develop a critical awareness of common stereotypes that might bias clinical activities, related to factors such as age, **gender**, ethnicity, culture and representations.

GO 1.18 identify the impact on health of sex (i.e. biological difference related to sexual determination), and gender (cultural and social differences between men and women in terms of roles and expectations). Address these issues in medical activities.

### Part 2.01

Endokrinologie/  
Diabetes

### Part 2.02

Immunologie/  
Rheumatologie

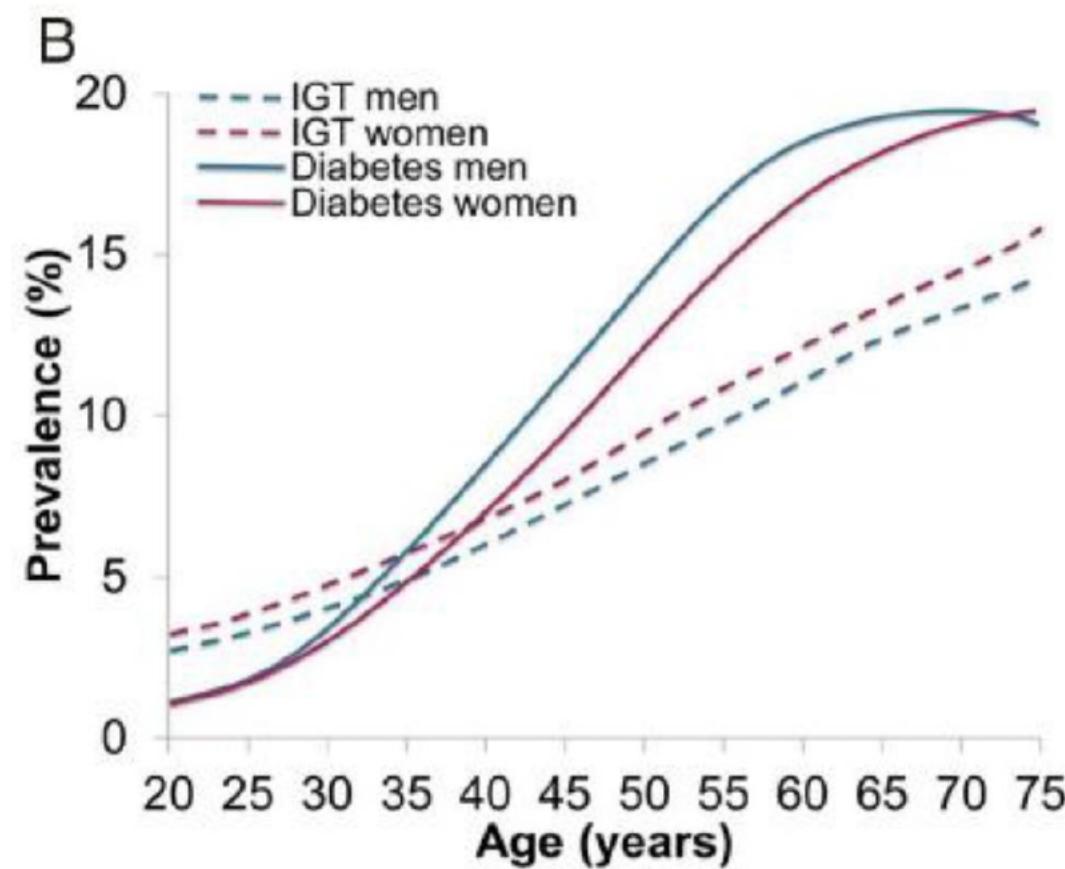
### Part 2.03

Nephrologie

# Diabetes mellitus

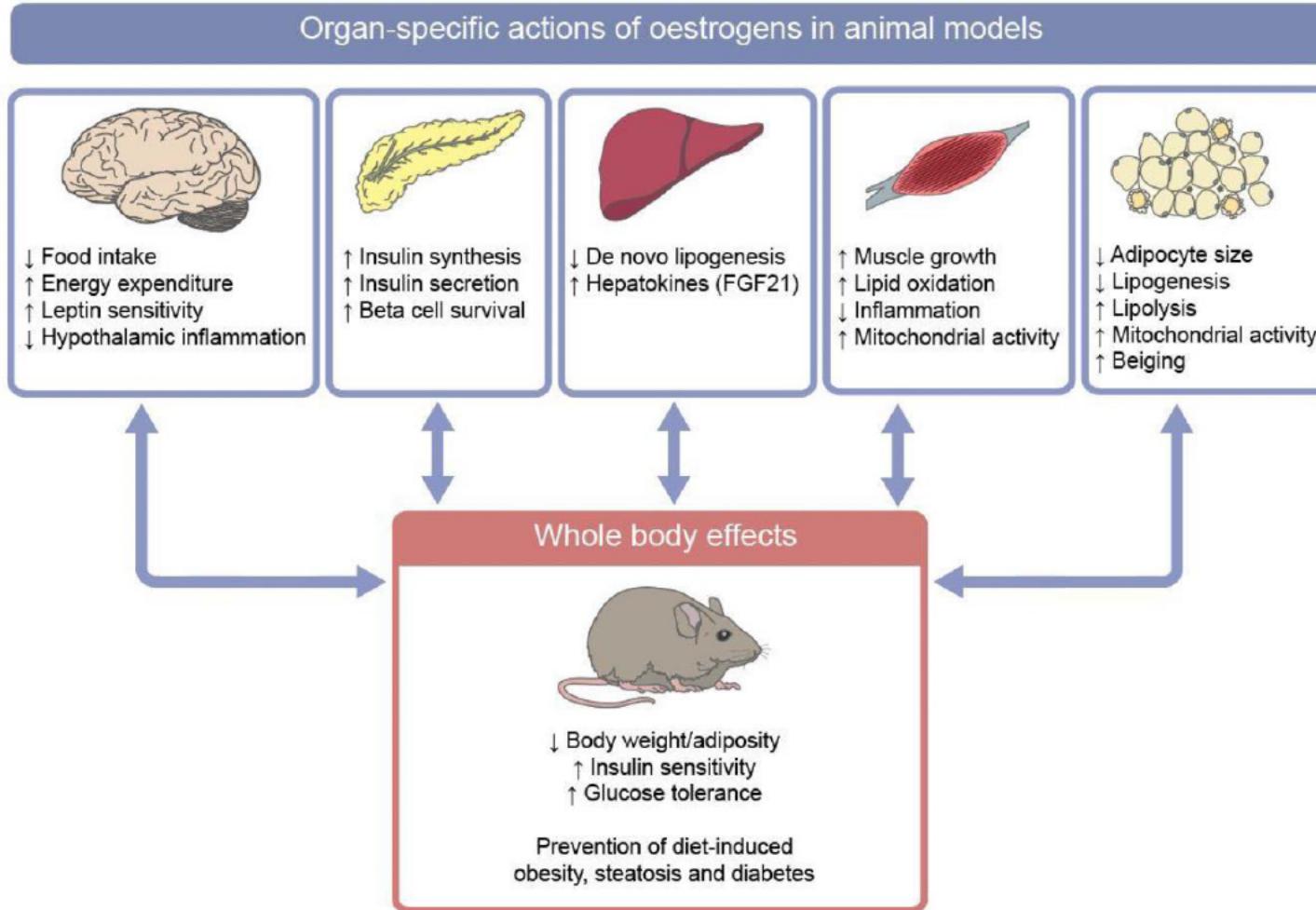
DMII high prevalence,  
high mortality

DMI is one of the very  
few autoimmune  
diseases that affect  
primarily men



# Diabetes mellitus

Sexhormones  
influence organ  
functions that are  
associates with DMII

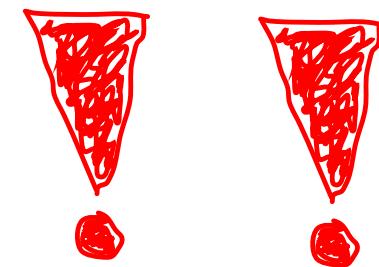


# Diabetes mellitus

## Sex/Gender differences in risk factors

Risk Factors	DM risk Men	DM risk women
BMI	++	+
Waist Circumference	+	+
		++
No Leisure time physical activity	+	++
Prediabetes	+	+
IGT	+	++
IFG	++	+
High testosterone	-	+
Low sex SHBG	+	++
High gGT	+	++
Low vitamin D2	+	++
Gestational DM	-----	+++

Risk Factors	DM risk Men	DM risk women
PCOS	-----	++
Job strain	-	0
High work demands	0	+
Low decision latitude		
Active Job**	-	0
Low Education	0	+
High Occupation	0	-
Low Socio-economic status	+	++
Smoking	+	+



# Summary Diabetes

- Diabetes ist ein relativ größerer Risikofaktor für KHE und Herzinsuffizienz bei Frauen als bei Männern
- Relevante Mechanismen: endothelabhängige Vasodilatation, entzündliche Prozesse, Störung östrogenabhängiger Schutzmechanismen, Inselzellphysiologie
- Im Praediabetes entwickeln Frauen eher Störungen der Glukosetoleranz, Männer eher Erhöhungen der Nüchternenglukose
- Frauen mit Diabetes sind in Bezug auf ihre CV Risikofaktoren schlechter behandelt als Männer
- Zu der antidiabetischen Therapie gibt es relativ wenige geschlechtsspezifische

## Part 2.01

Endokrinologie/  
Diabetes

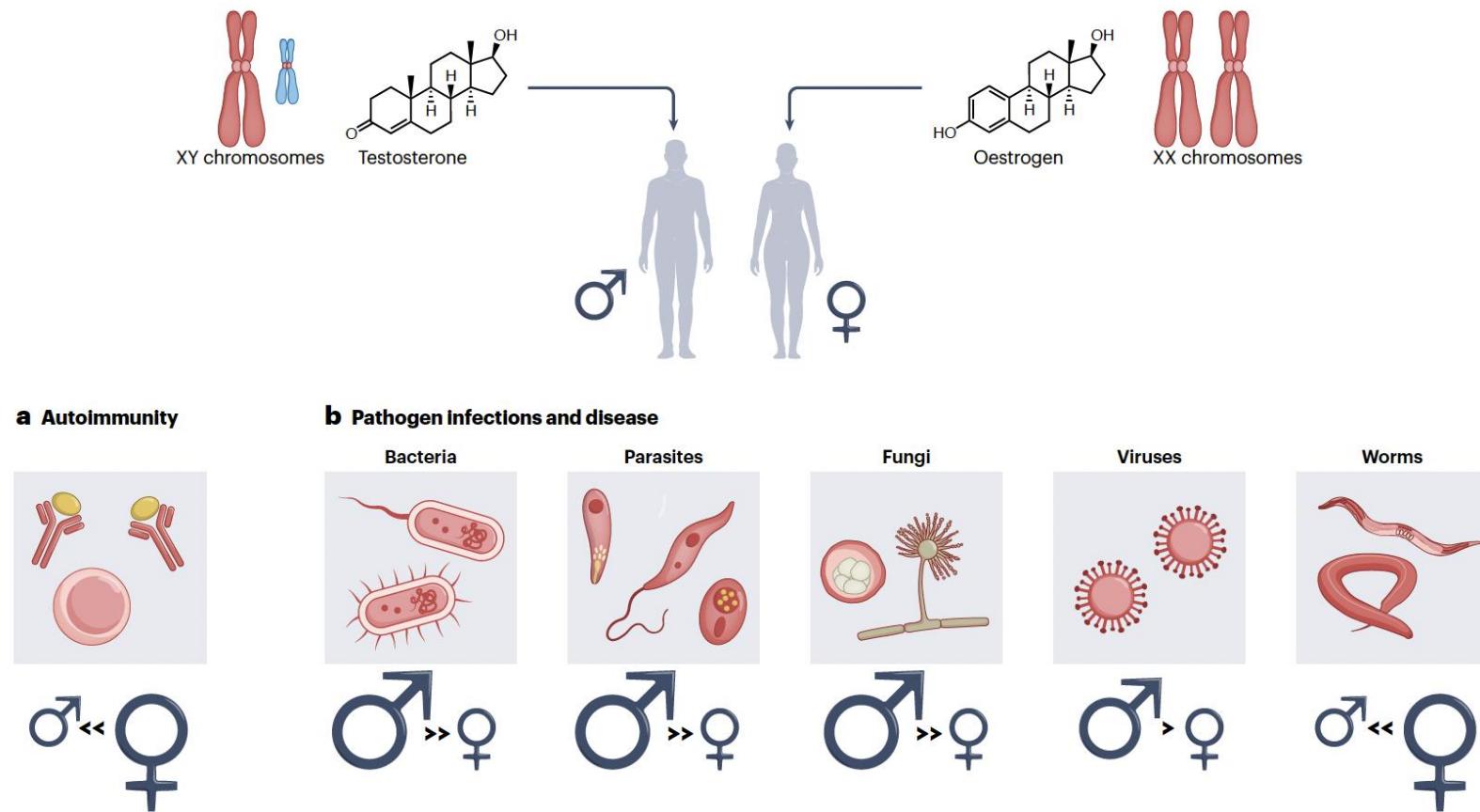
## Part 2.02

Immunologie/  
Rheumatologie

## Part 2.03

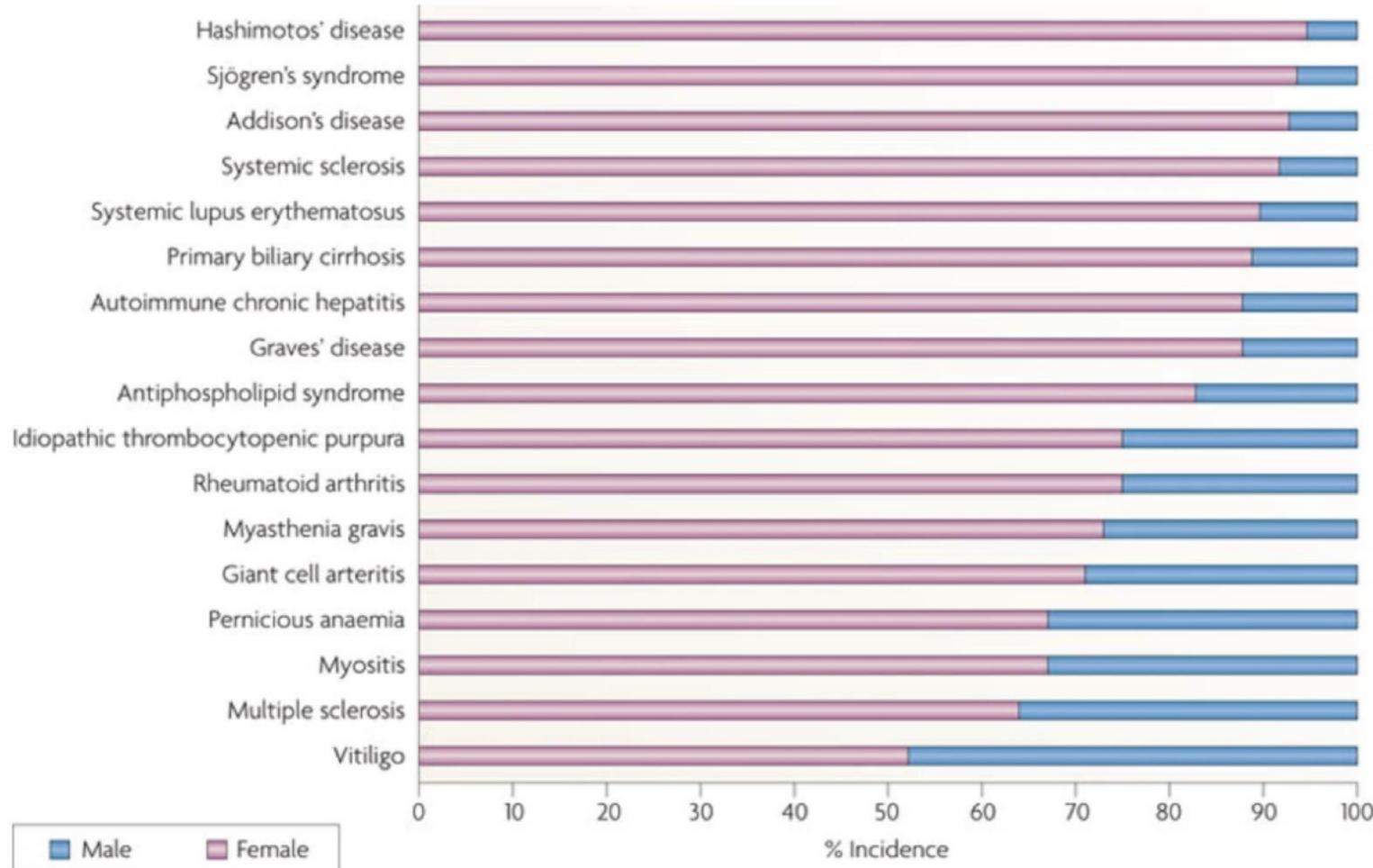
Nephrologie

# Connection between Sex and immune response



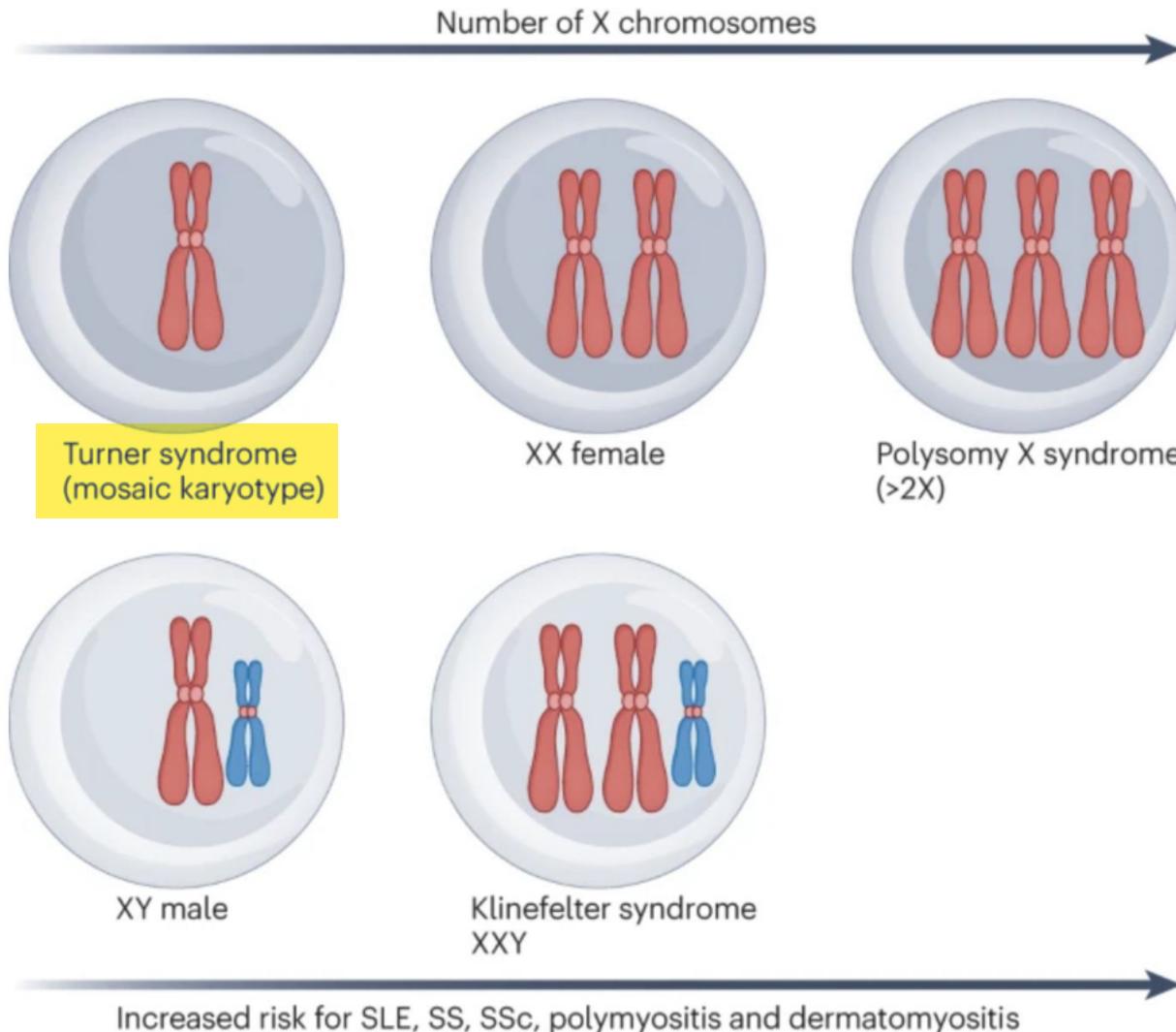
# Sex distribution of most common Autoimmune Diseases

Autoimmune diseases  
are not uncommon –  
5-8% of the  
population affected  
- 80% women  
- stark differences  
between pre- and  
postmenopause



# Connection between chromosomal sex and immune response

Autoimmune diseases  
are associated with  
the X-chromosome



# The role of sex hormones

**Sex hormones have different effects dependent on concentration, target organ/cell, target receptors**

**Estrogen** in physiological concentrations: mostly anti-inflammatory

**Testosterone** in physiological concentrations: mostly anti-inflammatory

**Progesterone** induces switch from pro- to anti-inflammatory immune response

**Prolactin** increased antibody production but also triggers pro-inflammatory cytokine production

- Role of sex hormones in the context of disease specific

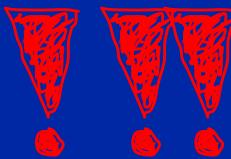
## Pregnancy/Lactation:

Immune tolerance necessary

Changes course of some autoimmune diseases – e.g. worsens SLE, improves MS, RA

Lactation can induce RA episode, is protective in SLE

# Sex/Gender differences Vaccinations



Vaccine target	Sex-based outcome	Refs.
Influenza	<p>Females have higher viral titres following seasonal influenza vaccination (using the haemagglutination inhibition assay as a proxy for viral neutralization)</p> <p>In older female individuals, higher haemagglutination inhibition antibody titres are associated with lower hospitalization and mortality, reflecting greater protection than male individuals</p> <p><b>Female individuals have more local and systemic reactions after seasonal influenza vaccination</b></p> <p>Female individuals vaccinated with half the dose (seasonal influenza vaccine) generate higher immune responses than male individuals receiving a full vaccine dose</p> <p>Female mice vaccinated with whole-virus trivalent inactivated influenza vaccine produce more IgM and H1N1-specific IgG1 antibodies than male mice</p>	156–161
Smallpox	<p>Female adults (18–40 years of age) who received at least one dose of DRYVAX (lyophilized live vaccine) have <b>higher neutralizing antibody titres</b></p> <p>Male individuals have had higher peak antibody titres following vaccination with the replication-deficient vaccine IMVAMUNE</p>	162,163
Hepatitis B	Adult female individuals vaccinated with hepatitis B vaccine have <b>higher antibody titres than male individuals</b>	164
MMR	<p>At 14 years post-vaccination with the MMR vaccine, <b>female individuals have higher IgG titres</b></p> <p>At 2–4 weeks post-vaccination, male individuals have higher antibody responses, but this difference disappears by 10 weeks post-vaccination</p> <p>Female individuals have fewer hospitalization events for measles after the MMR vaccination</p>	165–167
HSV2	<p>Adult female individuals vaccinated with a replication-defective HSV2 vaccine have stronger early inflammatory and type I IFN responses than male individuals</p> <p><b>Adult female individuals produce more neutralizing antibodies by day 30 post-vaccination with the HSV2 vaccine</b></p>	168
YFV	<p>Adult female individuals (&gt;18 years of age) have more <b>adverse reactions (local inflammation, fever, pain, headache and fatigue)</b> after YFV vaccine</p> <p><b>Higher antibody titres in male individuals after YFV vaccine and no difference in adverse events</b></p>	33,169, 170
Rabies	Adult female individuals have <b>higher antibody responses following rabies vaccine</b>	33
DTP	Female individuals have <b>stronger immune response (&lt;2 years of age)</b> following DTP vaccine, with higher rates of hospitalization and mortality after vaccination	33,171
HPV	<p><b>Female individuals have higher titres of antibodies following HPV infection</b></p> <p>Female individuals vaccinated with the quadrivalent HPV vaccine have higher antibody titres against HPV (5–17 years of age)</p>	33,172
SARS-CoV2	Female individuals have <b>stronger immune response and more adverse events following the BNT162b2 mRNA vaccine</b>	125,173

# Rheumatoid autoimmune diseases

## Axiale Spondylarthropathie:

- Männer: häufiger Ankylose der Wirbelsäule
- Frauen: häufiger extra-artikuläre Beteiligung

## Systemischer Lupus erythematosus:

- Männer: höhere Prävalenz der Nephritis, höhere Krankheitsaktivität und mehr Hospitalisierungen
- Frauen: Verschlechterung des SLE bei Schwangerschaft

## Systemische Sklerose:

- Männer: höhere Mortalität, höhere Prävalenz von: diffuser Hautfibrose, Fingerulcera, Lunge- und Herzbeteiligung

## Sjögren Syndrom:

- Männer: häufiger Lymphome als Komplikation
- Frauen: häufiger depressive Störung, Fibromyalgie/Fatigue, Thyreoiditis



1. Rusman T et al. *Rheumatology* 2020; 59: iv38–46.
2. Riveros Frutos A et al. *Lupus* 2017; 26:698-706.
3. Ingegnoli et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:223-240.
4. Mihai C et al. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:681-6.
5. Brand JE et al. *Biol Sex Differ*. 2015; 6: 19.

## Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Multifaktorielle systemische rAI:

- betrifft viele Organe inkl. Herz und Niere
- 20–50 Fälle/100 000 Individ., überwiegend präMP Frauen (15:1), post MP 3:1

PaPhys:

- Auto-AK Production durch dysregulierte B Zellen, Organinfiltration durch inflammatorische T Zellen und aberrante Immunzell Aktivierung

Bei Männern:

- späterer Beginn und abweichende Klinik, höhere Prävalenz der Nephritis, höhere Krankheitsaktivität und mehr Hospitalisierungen

Bei Frauen:

- Verschlechterung des SLE bei Schwangerschaft
- Vorsicht bei Kontrazeption (iu Devices, bzw. nur Progesteron) und Hormonsubstitution (hohes Thromboserisiko), vor allem bei Anti-phospholipid Antikörpern)



1. Riveros Frutos A et al. *Lupus* 2017; 26:698-706.
2. Andreoli L, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:476-485.

## Systemischer Lupus Erythematoses



### Schmetterlingserythem

Vermehrt Schübe in der Schwangerschaft!

**Keine GU:** Fatigue, Lungenbeteiligung, sekundäres Sjögren-Syndrom, Komorbiditäten zu anderen Autoimmunerkrankungen

### Typisches Bild bei Frauen:

- Hautmanifestationen
- Raynaud-Phänomen
- Arthritiden, Arthralgien
- Leukopenie
- Psychiatrische Symptome
- Kopfschmerz
- Aloperie

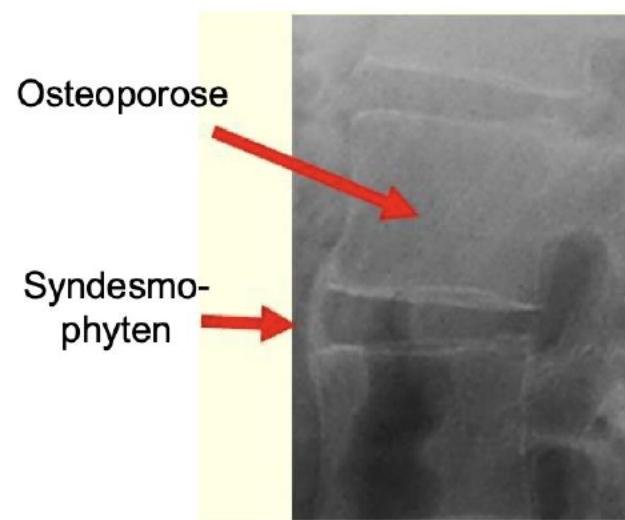


Raynaud-Phänomen

### Typisches Bild bei Männern:

- häufiger Herzbeteiligung
- Hautmanifestationen
- Serositis
- Nierenbeteiligung
- Periphere Neuropathie
- Trend zu schwererer Nephritis,
- Thrombosen

## Axiale spondylarthropathie (M. Bechterew ; Ankylosierende Spondylitis)



„Bambusstab-Wirbelsäule“



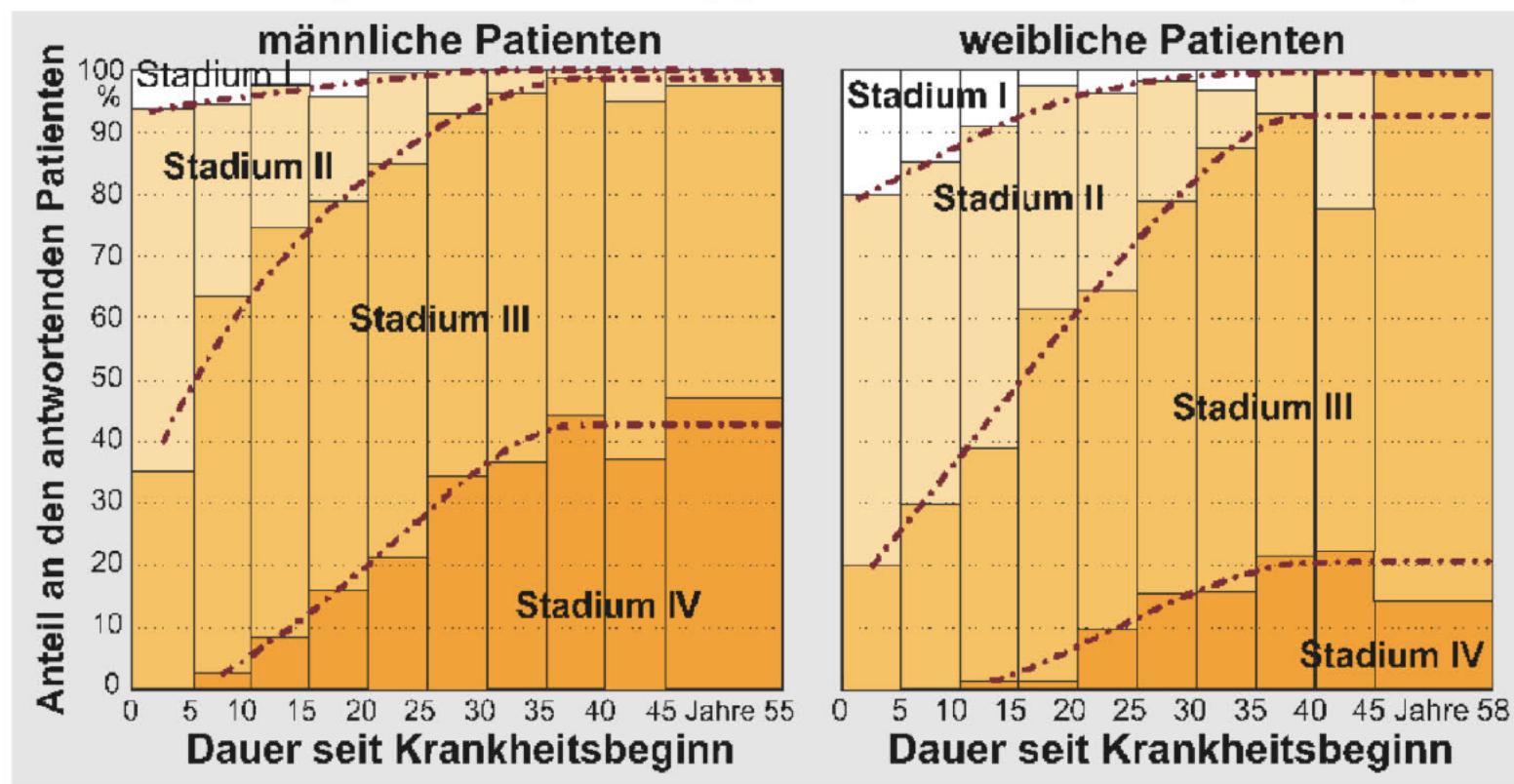
Ausgeprägte Kyphose der Brustwirbelsäule



Verlust der Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule beim Vorbeugen (flacher Rücken)

## Axiale spondylarthropathie (M. Bechterew, Ankylosierende Spondylitis)

Versteifungsstadien in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung



## Axiale Spondylarthropathie – charakterisiert die Erkrankung bei Frauen besser

„Ankylosierende Spondylitis“ ist unglücklich, da es ein relativ seltenes Spätstadium der Erkrankung bezeichnet (häufiger Männer).

**Axiale Spondylitis ist bei Frauen mindesten so häufig wie bei Männern:**

- fibromyalgische Symptome (bis zu 50%) mit Generalisierungstendenz
- häufiger Beteiligung der HWS
- früherer Erkrankungsbeginn

Frauen befinden sich oft längere Zeit im Schmerzstadium, da es seltener zu einem „Ausbrennen“ der Erkrankung mit völliger Versteifung der Wirbelsäule kommt im Vergleich zu Männern.

# Summary Immunology/Rheumatology

- **Frauen sind anfälliger für die Entwicklung von rheumatoiden Immunenerkrankungen als Männer**
  - Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Systemic Sclerosis, Sjögren
- **Männer haben bei einigen rAI häufig einen schlechteren Krankheitsverlauf als Frauen:**
  - Höhere Mortalität bei SLE und SSc
  - andere Symptome schlimmer bei Frauen: e.g. Fibromyalgie bei Sjögren
- **Geschlechtsunterschiede sind in der klinischen Praxis zu berücksichtigen**
- Diagnosis, Behandlung, Familienplanung, Schwangerschaft, Hormonsubstitution

## Part 2.01

Endokrinologie/  
Diabetes

## Part 2.02

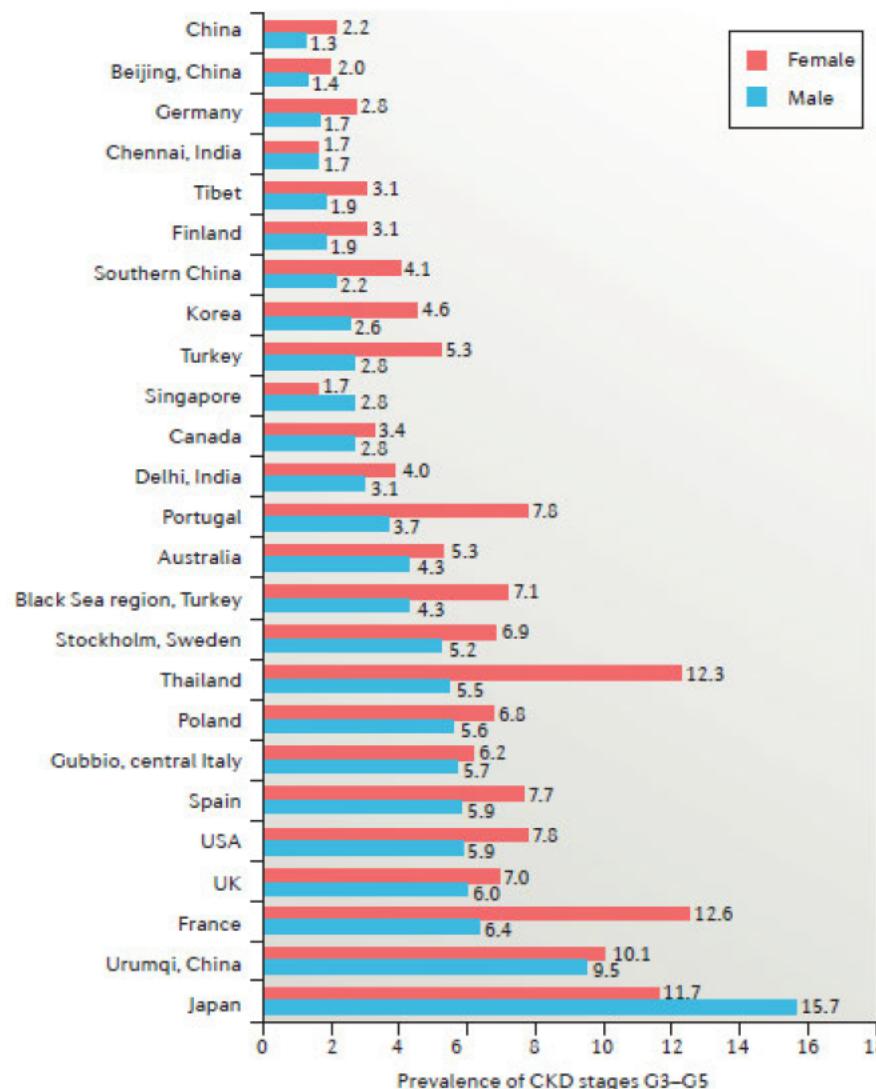
Immunologie/  
Rheumatologie

## Part 2.03

Nephrologie

# Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of CKD

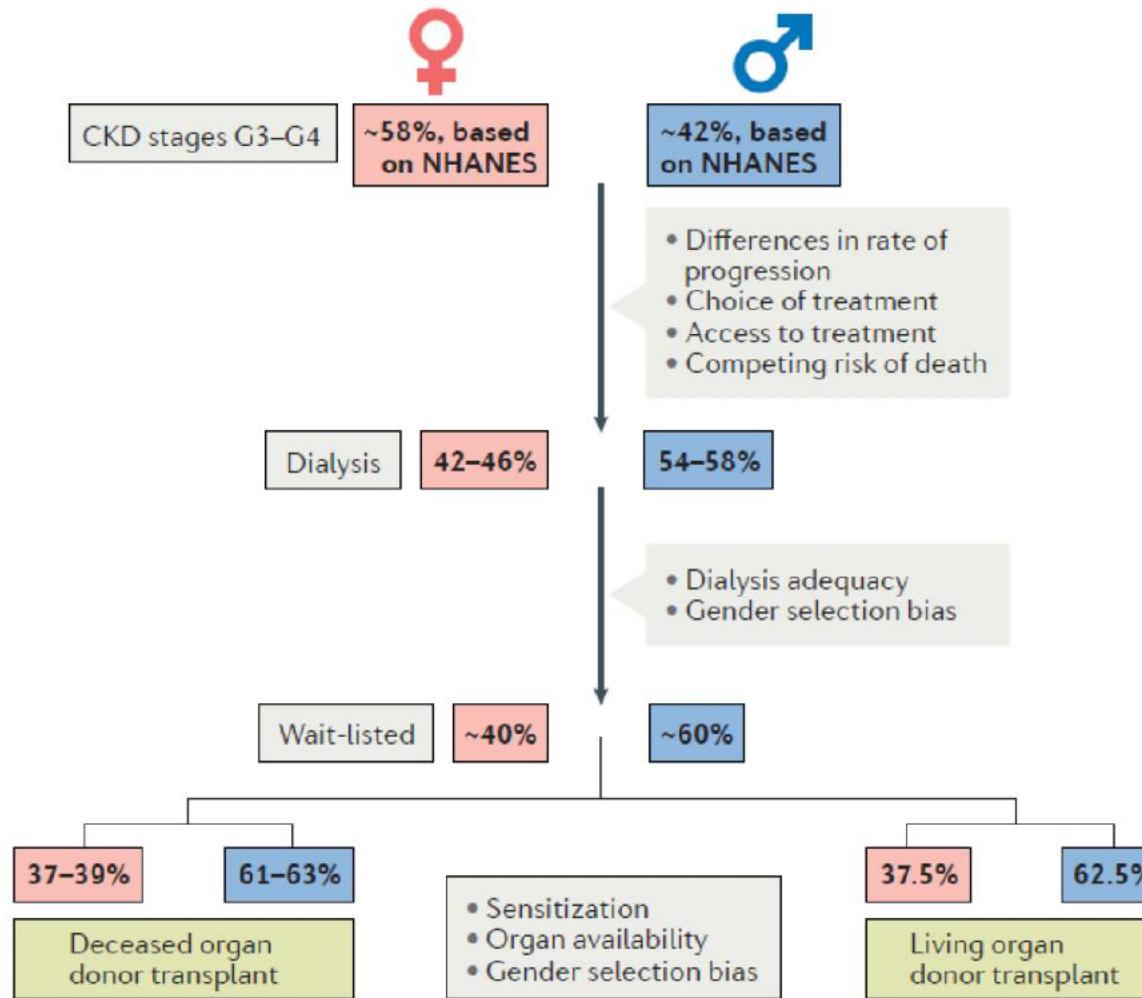
Findings from population-based studies show differences between geographical regions in the prevalence of chronic kidney disease (CKD) stages G3–G5 (59-<15) as well as sex-specific differences. In most regions, the prevalence of CKD is higher in women than in men, but some countries (for example, Japan and Singapore) show opposite findings, with more men than women being affected by CKD<sup>5</sup>.



# Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of CKD

## Why the switch here?

- Are women more adherent?
- Women tend to attend screening activities more
- Are women more diagnosed?
- Are medications e.g. ACEI more effective in women?
- Do pre-and post-menopause play a role?
- Reasons may be different across country income categories
- Risk factors differ e.g. smoking?



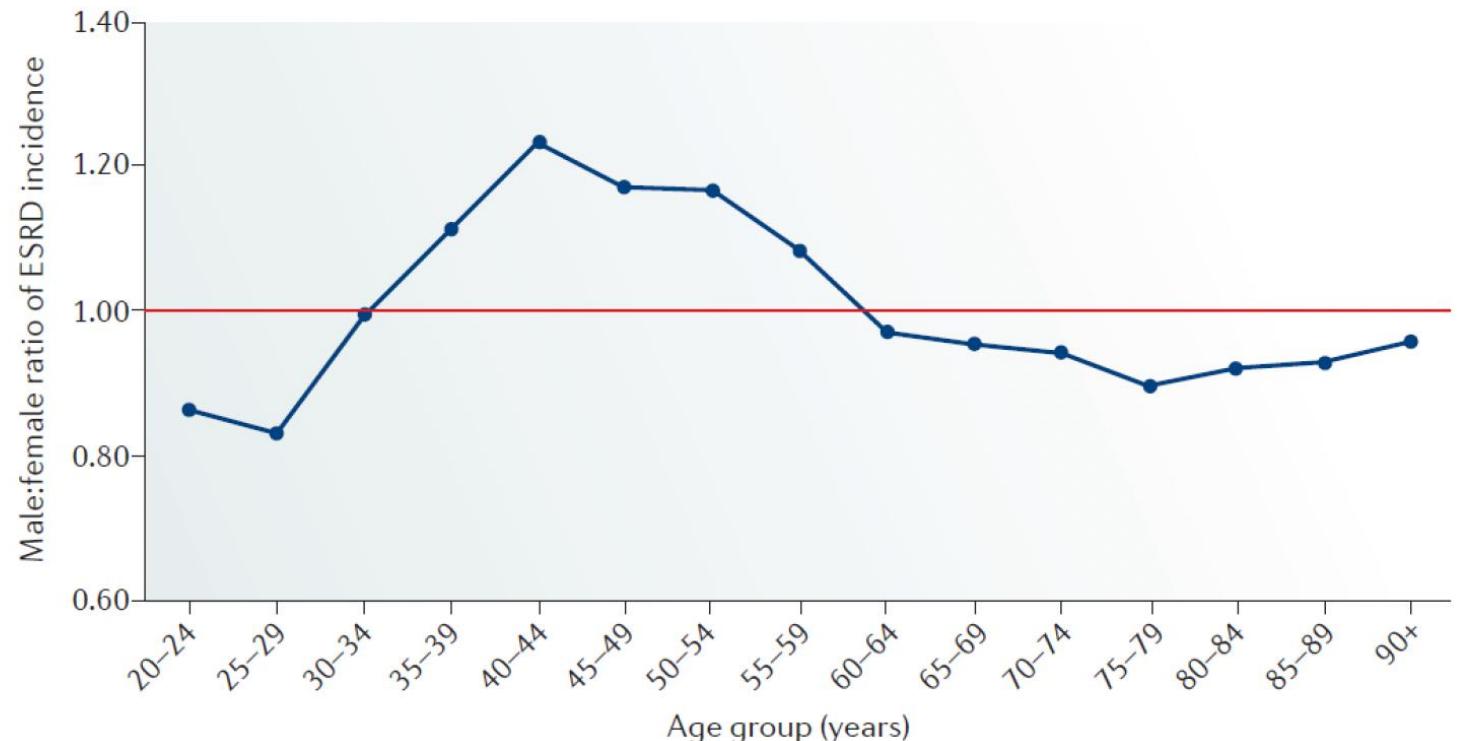
# Sex/Gender-differences kidney disease

Among younger children boys tend to have more severe kidney disease because of the higher rates of congenital abnormalities of the urinary tract (CAKUT)

Fig. 1 | The male:female ratio of the incidence of end-stage renal disease across the lifespan.

The relative risks of end-stage renal disease (ESRD) in men and women change throughout the lifespan. From the age of 60 years, women are at higher risk of developing the disease than men.

Data obtained from the US Renal Data System, 2016 Annual Data Report<sup>12</sup>. The interpretation and reporting of these data are the responsibility of the author(s) and in no way should be seen as an official policy or interpretation of the US government.

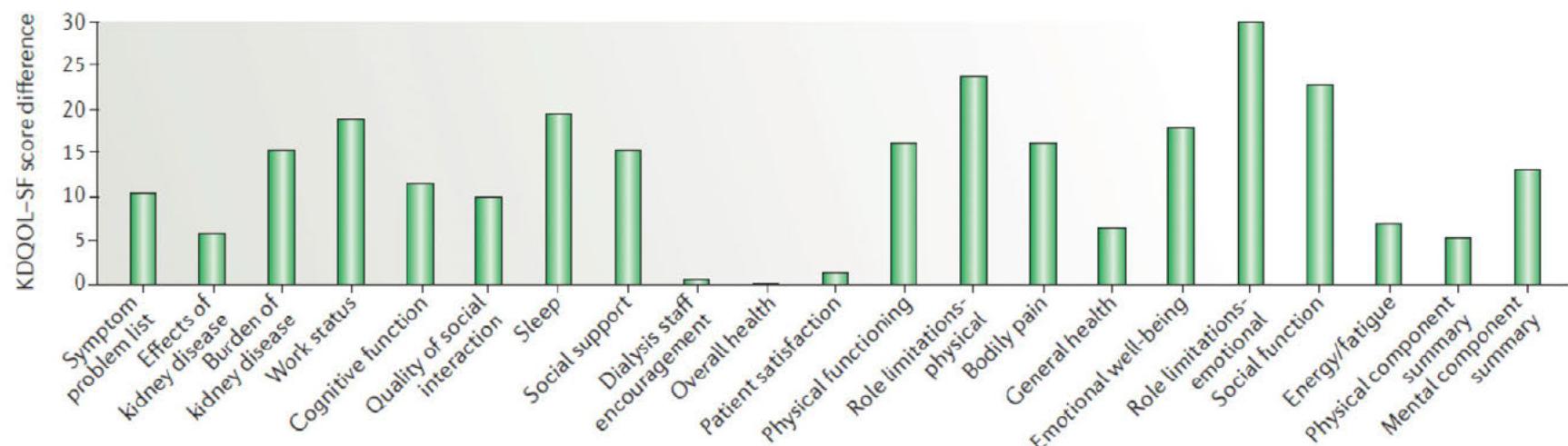


# Sex/Gender differences in living with kidney disease

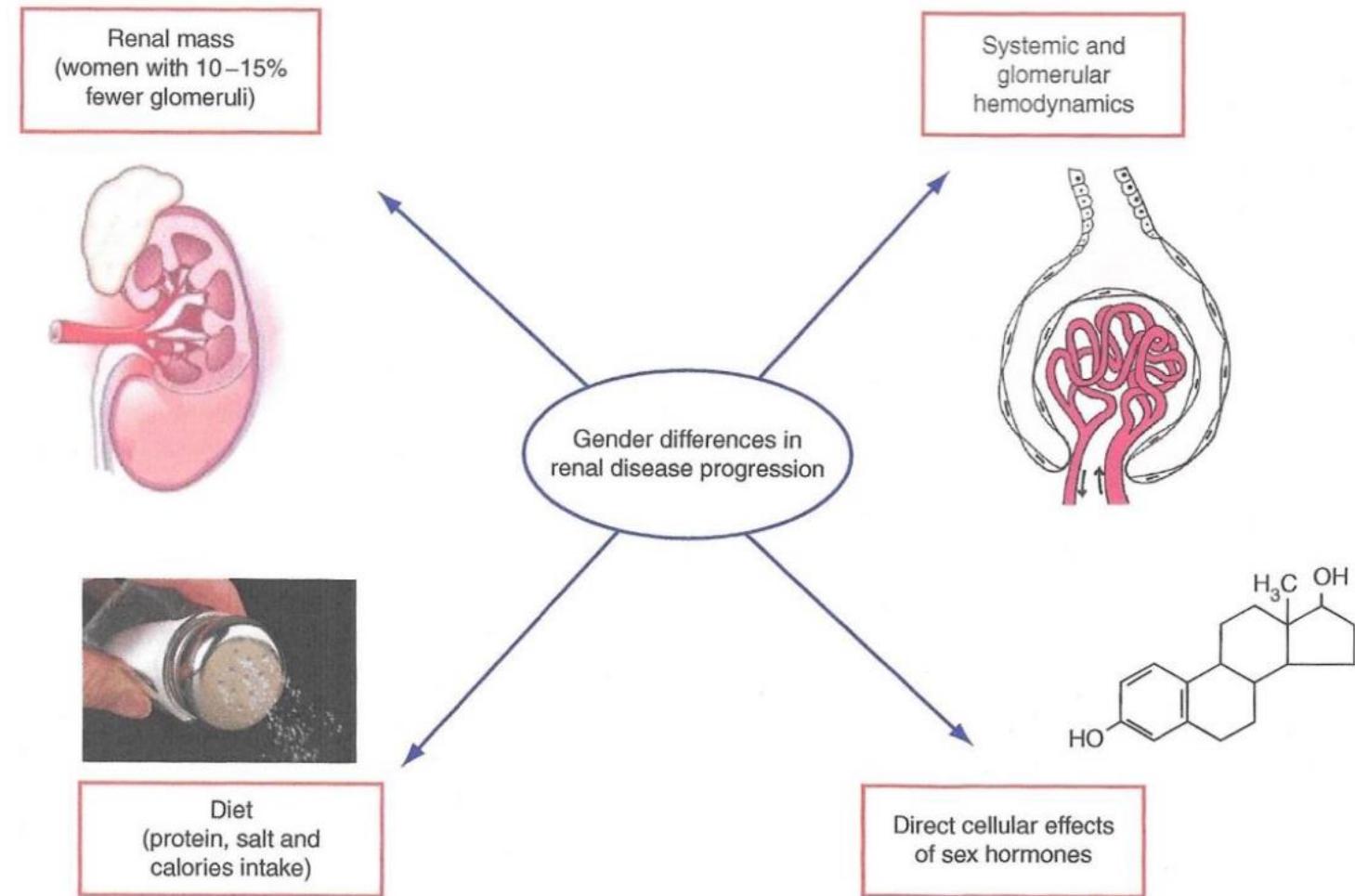
Important QOL issues  
for women

- Body image – many scars
- Loss of fertility - loss of value/status in many cultures

Differences in quality of life (QOL) domains between men and women on dialysis – Men score higher in terms of QOL



# Possible mechanisms responsible for sex/gender differences in renal disease



# Summary Nephrology

- Männer entwickeln häufiger Nierenerkrankungen/Glomerulonephritiden als Frauen, Frauen entwickeln häufiger eine schwere Niereninsuffizienz (CDK 3)
- Es gibt Geschlechterunterschiede bei Inzidenz und Progression der spezifischen klinischen Erscheinungsbilder Männer werden häufiger dialysiert und erhalten mehr Nierentransplantationen
- Frauen mit Typ 2 Diabetes sind einem höheren Risiko ausgesetzt eine diabetische Nephropathie und ESRD zu entwickeln, im Vgl. zu Männern



# Gender Medicine UZH Heart Center USZ

ca

ge

University



# Why do We Need Gender Medicine?

## Examples

### „Typisch Frau...“:



#### Praemenopausal

- Depression
- Autoimmun- Erkrankungen, der Schilddrüse, Leber, Gelenke, Haut, Nervenzellen (MS)
- Knieverletzung bei Sportlerinnen
- Koronargefäßdissektionen

#### Postmenopausal

- M. Alzheimer
- Osteoporose
- Herzinsuffizienz, diastolisch (Dehnung)\*
- Stressbedingte Herzschwäche

### „Typisch Mann ...“:



- Nierenerkrankungen - Glomerulonephritiden
- KHE vor 60 J,
- plötzlicher Herztod – Sport!
- Herzinsuffizienz, systolisch (Pumpfunktion)
- Aortenaneurysmen
- Ungünstiger Verlauf nach Organtransplantation
- Schwerer Verlauf bei Infektionen, Pneumonien, COVID 19